Aus der Chirurgischen Klinik B der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Bircks

Änderungen der Nierenfunktion bei extrakorporaler Zirkulation - Tierexperimentelle Untersuchungen zum postoperativen akuten Nierenversagen -

Habilitationsschrift
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der venia legendi

vorgelegt von

Arno Krian

1980

Aus der Chirurgischen Klinik B der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. W. Bircks

Änderungen der Nierenfunktion bei extrakorporaler Zirkulation

- Tierexperimentelle Untersuchungen zum postoperativen akuten Nierenversagen -

Habilitationsschrift

der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

zur Erlangung der venia legendi vorgelegt von

Arno Krian

1980

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung

Postoperative Nierenfunktionsstörungen bis hin zum akuten Nierenversagen (ANV) werden nach Eingriffen mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) in einer Häufigkeit von 2 - 10% (DOBERNECK u.Mitarb.,1962; NORMAN,1968; BRUNNER u.Mitarb.,1972; KRIAN u.Mitarb.,1972; ABEL u.Mitarb.,1976; BARCENAS u.Mitarb.,1979; HILBERMAN u.Mitarb.,1979; HOLPER u.Mitarb.,1979) und im Zusammenhang mit extrakorporaler Langzeitperfusion in etwa 30% (BARTLETT u.Mitarb.,1974; HILL u.Mitarb.,1974; KRIAN u.Mitarb.,1976) beobachtet. Als Ursachen für die Ausbildung akuter Nierenversagen nach Herzoperationen sind sowohl präoperative (z.B. kardiale Funktionsminderung), intraoperative (z.B. Dauer von Operation und EKZ) und postoperative (z.B. "low cardiac output" - Syndrom) Faktoren beschrieben.

Trotz Fortschritten in der Früherkennung,der allgemeinen Intensivbehandlung und der Dialysetherapie gilt das ANV noch immer als besonders schwere Komplikation, denn die Letalität der davon betroffenen Patienten beträgt je nach Grunderkrankung 30 - 100% (STOTT u.Mitarb.,1972; FLAMENBAUM,1973; ABEL u.Mitarb.,1976; KRIAN,1976; BARCENAS u.Mitarb.,1979; HILBERMAN u.Mitarb.,1979; HOLPER u.Mitarb., 1979). Der sicherlich zutreffenden Feststellung, daß heute im allgemeinen kein Patient mit ANV mehr an der Niereninsuffizienz unmittelbar verstirbt, sondern an der Grunderkrankung und/oder weiteren Komplikationen (LEVINSKY u. ALEXANDER,1976) stehen andererseits Erfahrungen gegenüber, nach denen auch beim sog. unkomplizierten ANV, d.h. dem ANV als alleiniger Komplikation, mit einer Letalität von

25 - 50% zu rechnen ist (SIEBERT u.Mitarb.,1975).

Eine entscheidende Verbesserung der Prognose des ANV könnte für Patienten, die sich Maßnahmen unterziehen müssen, bei denen regelmäßig Änderungen der Nierenfunktion anzutreffen sind (wie z.B. Anwendung der EKZ), durch eine gezielte Prophylaxe erreicht werden. Die dazu unbedingt erforderliche Voraussetzung exakter Kenntnisse des pathogenetischen Ablaufs des ANV ist jedoch trotz umfangreicher klinischer und experimenteller Untersuchungen bisher nicht gegeben.

Während hinsichtlich der Ätiologie unter den vielfältigen Ursachen des ANV die dominierende Bedeutung der zirkulatorischen Störungen mit etwa 80% Häufigkeit unumstritten ist (BUCHBORN,1970), vermögen alle diskutierten Hypothesen und die ihnen zugrundeliegenden Befunde nicht sämtliche Aspekte der Pathogenese des ANV zu erklären. Immerhin konnte als Grundlage für den Pathomechanismus des ANV die Verknüpfung zwischen glomerulärer Filtration und tubulärer Natriumrückresorption unter Vermittlung der Macula densa und des juxtaglomerulären Apparates im Dienste einer Konstanterhaltung des Natriumbestandes des Organismus und damit letztlich der Volumenhomöostase des Kreislaufs erkannt werden (BUCHBORN,1970; THURAU,1970). Eine wesentliche Bedeutung im Rahmen dieses Regelkreises wird dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zugemessen, sowohl im Sinne einer lokal-intrarenalen (THURAU u.SCHNERMANN,1965; OKEN,1976) wie einer systemischen Einwirkung (MASSANI u.Mitarb.,1966; HAYES u.Mitarb.,1968; KOKOT u. KUSKA,1969; SCHRÖDER u.Mitarb.,1969; BROWN u.Mitarb.,1970; RAUH u.Mitarb.,1975).

Hinsichtlich des Einflusses der EKZ auf die Nierenfunktion liegen zahlreiche klinische wie experimentelle Stu-

dien mit sehr unterschiedlichen Fragestellungen und Ansätzen vor (BEALL u.Mitarb.,1956; MORRIS u.Mitarb.,1958; SENNING u.Mitarb.,1960; REPLOGLE u.GROSS,1961; LUNDBERG, 1967; WETZELS u.Mitarb.,1967; MOGHISSI u.Mitarb.,1969; NONOYAMA u.Mitarb.,1970), deren im wesentlichen übereinstimmende Aussagen eine mehr oder weniger ausgeprägte Minderung der Nierenfunktion, zunehmend mit der Dauer der Perfusion, beinhalten. Danach könnte die EKZ im Sinne eines "kontrollierten Schocks" (LILLEHEI u.Mitarb.,1964; NORMAN,1968; DIETZMANN u.Mitarb.,1969; NONOYAMA u.Mitarb., 1970) als ein Modell für die "Schädigungsphase" des zirkulatorisch bedingten akuten Nierenversagens angesehen werden.

Detaillierte Untersuchungen zur Nierenfunktion während EKZ unter diesem Gesichtspunkt und unter Berücksichtigung neuerer pathophysiologischer Vorstellungen, insbesondere Einbeziehung des RAA-Systems, liegen bisher nicht vor.

Da praktisch alle publizierten Studien unter Verwendung relativ bluttraumatisierender Oxygenatoren durchgeführt wurden, sind sie außerdem zweifach in ihrer Aussagekraft bezüglich der aktuellen Situation eingeschränkt: Erstens waren echte langdauernde (länger als 4 Stunden) Perfusionen nicht oder nur unter Tolerierung erheblicher Hämolyseraten möglich; zweitens stellt aber eine höhergradige Hämolyse eine zusätzliche Störgröße für die Nierenfunktion dar.

Es ist daher das Ziel der vorliegenden Arbeit, im Tierexperiment durch simultane Messung hämodynamischer, biochemischer und hormonaler Parameter die Änderungen der Nierenfunktion während prolongierter extrakorporaler Zirkulation im Sinne einer Gewinnung von Basisdaten zu erfassen. Dabei sollen insbesondere die Auswirkung der Dauer der Perfusion als möglicher "intraoperativer Faktor"

bei der Entstehung postoperativer Nierenfunktionsstörungen sowie das Verhalten und der Einfluß des RAA-Systems analysiert werden.

Um die Bedeutung der schon präoperativ bestehenden Minderung der Nierenfunktion, also eines "präoperativen Faktors" in der Genese des ANV, bewerten zu können, werden die so gewonnenen Daten mit den Ergebnissen einer zweiten Gruppe von Versuchen verglichen, bei denen vor Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine und weitere langdauernde Perfusion ein Schockzustand auftrat.

2. Methodik

2.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen erfolgten an 26 erwachsenen weiblichen, geschorenen Schafen, die zwischen 37 und 60 kg (im Mittel 49 kg) wogen. Es wurden ausschließlich weibliche Versuchstiere gewählt, weil bei ihnen die atraumatische und sichere Plazierung eines Harnblasen-Dauerkatheters möglich ist. Die Tiere erhielten während der letzten 24 Stunden vor der Operation keinerlei feste Nahrung, sondern nur Trinkwasser nach Belieben, um zur schonenden transperitonealen Freilegung der Nieren die Mobilisierung des Intestinums und des Magens zu erleichtern.

Durch 3 Versuche konnten Versuchsanordnung und -ablauf erprobt und standardisiert werden. 23 Versuche, davon 14 als "Normal-Versuche" und 9 als "Schock-Versuche" definiert, erfüllten die Anforderungen zur Auswertung im Sinne der Fragestellung.

2.2. Versuchsbeschreibung

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch intramuskuläre Injektion einer 2% igen Lösung Rompun^{R} [1] (0,1 ml/kg Körpergewicht) und Atropin (2 mg). Nach Punktion der linken Vena jugularis externa wurden die Blutproben zur Bestimmung der biochemischen Parameter entnommen; diese Werte erhielten die Bezeichnung "vor Operation". Dann wurde durch Injektion von Thiobutanal-Natrium [2] (3-5 mg/kg KG) und 2 mg Pancuronium-Bromid [3] die Narkose vertieft und eine Relaxation der Tiere herbeigeführt, so daß sie endotracheal intubiert und mit einem Engström-Respirator ER 311 bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation kontrolliert beatmet werden konnten, unter Fortsetzung der Narkose mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gemisch im Verhältnis 1:1 unter Zusatz von 0,5 Vol % Enfluran [4]. Während der Phase des totalen kardiopulmonalen Bypass wurde die Respirator-Beatmung eingestellt und die Narkose durch Einleitung von 0,2 - 0,5 Vol % Enfluran in die Herz-Lungen-Maschine sowie intermittierende zweistündliche Gaben von 2 mg Pancuronium-Bromid unterhalten.

Unmittelbar nach Intubation und stabiler Linksseitenlagerung wurde die Harnblase mit einem Foley-Dauerkatheter Ch. 8-10 entleert und der so gewonnene Urin analysiert. Die von da an bis zum Beginn der EKZ gesammelte Urinmenge erhielt die Bezeichnung "vor Bypass".

---

1) Mischpräparat der Fa. Bayer, Leverkusen (Wirkstoff: 2-(2,6-xylidino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-hydrochlorid (Xylazin))
2) Inactin^{R} Hersteller: BYK-Gulden, Konstanz
3) Pancuronium^{R} Hersteller: Organon/Teknika, München
4) Ethrane^{R} Hersteller: Abbott, Ingelheim

Anschließend erfolgte die Präparation der linken Arteria und Vena femoralis, in die starre Kunstoffkanülen zur Druckmessung eingeführt wurden.

Durch eine rechtsseitige quere Laparotomie in Nabelhöhe konnte nach Luxieren des Intestinums der rechte Nierenhilus in der Regel ohne Schwierigkeiten transperitoneal freigelegt werden. Unter Schonung des adventitiellen Gewebes und der darin verlaufenden sympathischen Nervenfasern wurde aortennah um den Stamm der Arteria renalis ein elektromagnetischer Flußmeßkopf gelegt, wie in der Literatur mehrfach beschrieben (CONNOLLY u.Mitarb.,1963; DALTON u.Mitarb.,1965; GERMAN u.Mitarb.,1972; JOHNSTON u. Mitarb.,1979). Durch eine, von zwei konzentrisch gelegten Tabaksbeutelnähten (die keine Einengung bewirkten) gesicherte, Stichinzision im Bereich der Mündung der rechten Nierenvene in die untere Hohlvene wurde ein rechtwinklig gebogener Angiographiekatheter mit zentraler und endständig-seitlicher Perforation in den Stamm der rechten Nierenvene eingeführt.

Nach Reposition des Intestinums und Lagekontrolle sowohl des Flußmeßkopfes wie des Nierenvenenkatheters wurden beide am Musculus rectus abdominis fixiert und die Bauchdecken schichtweise verschlossen.

Die Freilegung des Herzens erfolgte über eine rechtsseitige anterolaterale Thorakotomie durch den 4. Interkostalraum und Längseröffnung des Perikards vor dem Nervus phrenicus.

Nach intravenöser Heparinisierung (3 mg/kg Körpergewicht initial und weiterer stündlicher Einzelgabe von 1 mg/kg KG) wurden die Tiere durch Kanülierung der oberen und unteren Hohlvene über getrennte Stichinzision vom rechten Vorhof aus und durch Direktkanülierung der Aorta ascendens

an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen.

Diese bestand neben dem ab- und zuführenden Schlauchsystem und einem Wärmeaustauscher im wesentlichen aus einem venösen Reservoir (200 ml), aus dem das Blut von einer nicht pulsatil arbeitenden Rollerpumpe [1)] durch einen 3,5 m^2 oder 4,5 m^2 Spiralmembranoxygenator [2)] (KOLOBOW u.Mitarb., 1971) in die Aorta ascendens zurückgepumpt wurde. Außerdem war die Möglichkeit gegeben, über eine zusätzliche Rollerpumpe den linken Ventrikel zu entlasten und eventuell im Thorax anfallendes Blut über einen Kardiotomie-Sauger in den Kreislauf zurückzunehmen. Das gesamte System war mit 1200 - 1500 ml Ringer-Laktat-Lösung (ca. 35 ml/kg KG) gefüllt.

Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurden die venösen Katheter in die Hohlvenen vorgeschoben; es folgten die intraperikardiale Anschlingung der Hohlvenen mit sog. Nabelschnurbändchen, und - nach deren Anziehen zur Abdichtung der Hohlvenen - der Ubergang auf totalen kardiopulmonalen Bypass. Uber eine Stichinzision der linken Ventrikelspitze wurde die sog. Linksdrainage eingeführt und mittels einer U-Naht gesichert und abgedichtet. Im Verlaufe der gesamten weiteren Perfusion wurde dann der linke Ventrikel gerade so weit drainiert, daß er nicht auswarf. Die durch Extremitäten-EKG kontrollierte (im wesentlichen konstante) Herzaktion galt als ein orientierendes Kriterium der Qualität der Perfusion.

Unter den geschilderten Bedingungen konnte das Perfusionsvolumen der EKZ, das möglichst bei 100 ml/min x kg Körpergewicht und Normothermie (37° C) konstant gehalten wurde, als aktuelles "Herz-Zeit-Minuten-Volumen" gelten.

---

1) Hersteller: Fa. Sarns, USA

2) Hersteller: Fa. SciMed, USA

Die Begasung des Oxygenators mit Sauerstoff und Kohlendioxid geschah in wechselnden Verhältnissen entsprechend den Arbeitsrichtlinien des Herstellers. Es war ohne Schwierigkeiten möglich, den arteriellen Sauerstoffpartialdruck zwischen 100 - 150 mmHg und den des Kohlendioxids um 40 mmHg zu halten. Abweichungen des Säure-Basen-Haushalts, die im wesentlichen als metabolische Azidose auftraten, wurden sofort so korrigiert, daß der arterielle pH-Wert zwischen 7,3 und 7,5 schwankte; dies erforderte eine stündliche Zufuhr von 80 - 100 ml einer 6% igen Natrium-Bikarbonat-Lösung.

Da die Auswirkung der EKZ auf die Nierenfunktion möglichst unverfälscht untersucht werden sollte, wurden außer den genannten Anästhetika, der Antikoagulation und der Pufferung keinerlei Medikamente, insbesondere keine Katecholamine appliziert. Die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution erfolgte in der Weise, daß stündlich etwa 1 mval/kg KG Kalium, 10 ml 20% ige Kalzium-Glukonat-Lösung und 500 - 1000 ml Ringer-Laktat-Lösung - je nach Urin-Ausscheidung - infundiert wurden.

Um transfusionsbedingte Störungen auszuschalten, die in den Vorversuchen zu erheblichen Hämolyseraten geführt hatten, wurde auf Spenderblut verzichtet. Die Aufrechterhaltung eines ausreichenden onkotischen Druckes erforderte eine Albumin-Substitution; dies geschah durch Zufuhr von stündlich etwa 500 ml 5% igem Humanalbumin, welche für die Akut-Situation aus immunologischer Sicht als unbedenklich angesehen werden kann.

Für die Präparation der Tiere von der Narkoseeinleitung bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurden etwa 3 Stunden benötigt. Bei neunzehn der dreiundzwanzig ausgewerteten Versuche betrug die Dauer des totalen kardiopul-

monalen Bypass 6, bei einem 10 und bei den restlichen 12 Stunden.

Nach Versuchsende wurden die Tiere durch Entbluten in die Herz-Lungen-Maschine und Beendigung der EKZ getötet. Im unmittelbaren Anschluß erfolgte die Wiedereröffnung der Laparotomiewunde zur Entnahme und sofortigen Fixierung der Nieren. Dazu wurde nach dem Wiegen der Stamm der Nierenarterie mit einem Kunstoffschlauch kanüliert, über den die Niere bei einem hydrostatischen Druck von 100 cm mit 500 ml einer 4% igen Formaldehyd-Lösung perfundiert werden konnte. Sie wurde anschließend in einem Glasbehälter mit weiteren 500 ml Formaldehyd zur histologischen Untersuchung gegeben.

In Abb. 1 sind schematisch die Versuchsanordnung und wesentliche Meßstellen dargestellt.

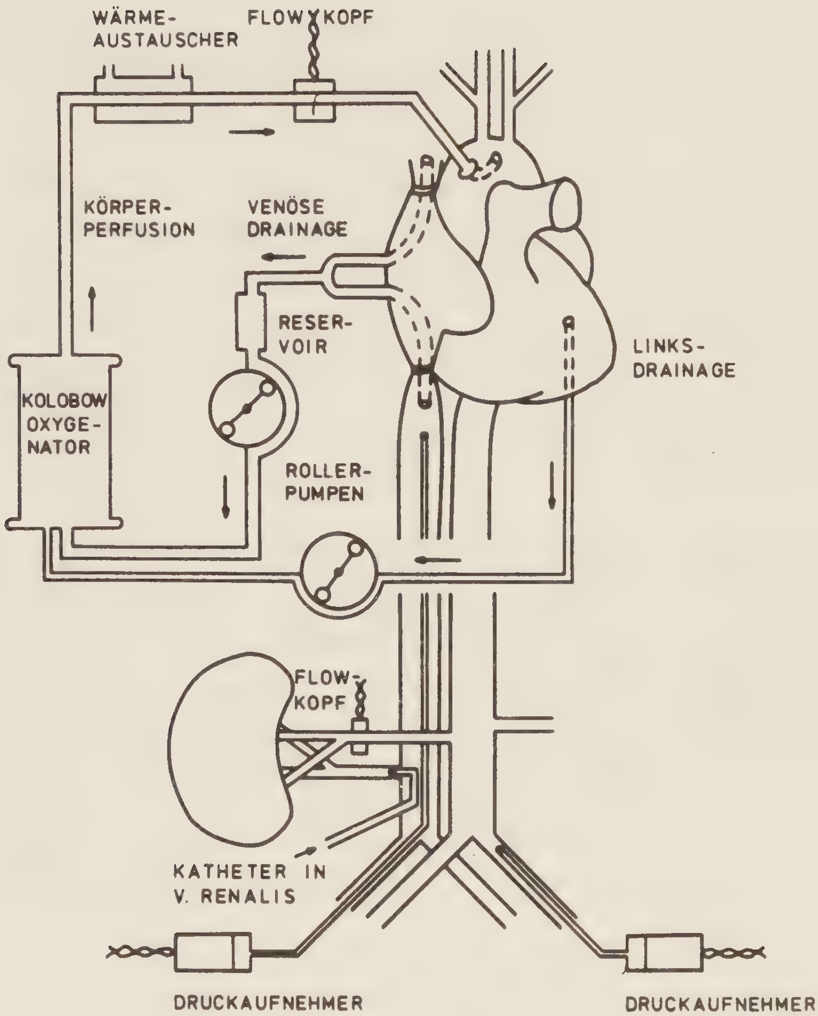


Abb.1: Versuchsanordnung mit Darstellung von Anschluß und Aufbau der EKZ sowie wichtiger Meßstellen

2.3. Registrierungen, Messungen, Untersuchungen

Die Messung des peripheren arteriellen Druckes erfolgte über eine Kunstoffkanüle, die von der freigelegten linken A. femoralis aus in die A. iliaca externa vorgeschoben und an einen Druckaufnehmer STATHAM P 23 Gb angeschlossen war.

In ähnlicher Weise wurde eine zweite Kunstoffkanüle von der linken V. femoralis aus zur Messung des zentralvenösen Druckes bis in Zwerchfellhöhe vorgeschoben (digital kontrolliert nach Freilegung des Herzens) und mit einem venösen Druckaufnehmer STATHAM P 23 BB verbunden.

Rumpfnah erfolgte die Extremitätenableitung des EKG durch Einstichelektroden.

Die Nierendurchblutung wurde - wie beschrieben - mit Hilfe eines elektromagnetischen Flußmeßkopfes (STATHAM SP 2202) gemessen und ebenso - als "Herz-Minuten-Volumen" während des totalen kardiopulmonalen Bypass - das Perfusionsvolumen der EKZ mit Hilfe eines kanülierenden Flußmeßkopfes herznah in der arteriellen Linie (STATHAM SP 2202).

Alle aufgeführten hämodynamischen Parameter wurden auf einem 8-Kanalschreiber (GOULD-BRUSH) fortlaufend registriert.

Blut- und Rektaltemperatur wurden mit Ellab-Sonden gemessen und mit Hilfe des Wärmeaustauschers um 37° C konstant gehalten.

Wegen des Verzichts auf Fremdblut und der angewendeten Hämodilution mußten für die Untersuchung der biochemischen Parameter die Einzelproben möglichst klein gehalten und die Entnahme-Intervalle danach festgelegt werden, wie schnell sich die jeweiligen Meßgrößen änderten.

So wurden folgende Parameter stündlich gemessen:

- Arterielle und venöse Blutgase und Säure-Basen-Haushalt (Astrup-Methode)[1]
- Arterieller, zentralvenöser und Nierenvenen-Sauerstoff-Gehalt (Lex-O_2-Con)[2]
- Zentralvenöses und Nierenvenen-Laktat (Lactate Analyzer 640)[3]
- Hämatokrit, Hämoglobin, Plasma-Hämoglobin (klinische Routinemethoden)
- Plasma-Elektrolyte Kalium, Natrium, Kalzium (Flammen-photometer)[4]

Zweistündlich erfolgte die Messung von:

- Plasma- und Urinosmolalität (Gefrierpunkt-Messung)[5]
- Plasma- und Urin-Kreatinin und Harnstoff (klinische Routinemethoden)[6]

Die Untersuchung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems erfolgte mit radioimmunologischen Methoden.

Bis zur sechsten Stunde Bypass-Dauer wurden Renin (Bestimmung des Angiotensin I nach HABER u.Mitarb.,1969) und Angiotensin II (Methode nach KÜPPERS u.Mitarb.,1976) zweistündlich , danach dreistündlich gemessen. Zur Vereinfachung der Darstellung werden weiterhin nur die Begriffe Renin und Angiotensin verwendet.

Die Aldosteron-Untersuchungen (Methode nach SCHNURR,1976)

---

1) Fa. Hillerkus, Krefeld
2) Fa. Lexington Instr. Corp., USA
3) Fa. Kontron, München
4) Fa. Eppendorf, Hamburg
5) Fa. Knauer, Berlin
6) Reagentien: Fa. Boehringer, Mannheim

erfolgten in dreistündlichen Abständen.

Alle laborchemischen Daten sind Mittelwerte aus Doppelbestimmungen.

Aus den gemessenen Größen wurden unter Benutzung der Standard-Formeln die nachfolgenden Parameter errechnet und auf Gewichtseinheiten (100 g bzw.kg) oder 1,73 m^2 Körperoberfläche bezogen:

- Ganzkörper- und Nierengefäßwiderstand (dyn x sec x cm^{-5}),
- "Herz-Minuten-Volumen" (ml/min x kg),
- Ganzkörper-Sauerstoffverbrauch (ml/min x kg),
- Nieren-Sauerstoffverbrauch (ml/min x 100 g),
- Endogene Kreatinin-Clearance (ml/min x 1,73 m^2), als Maß der glomerulären Filtration,
- Renaler Plasmafluß (ml/min x 1,73 m^2),
- Filtrationsfraktion (%),
- Osmolare Clearance (ml/min x 1,73 m^2),
- Freie Wasser-Clearance (ml/min x 1,73 m^2)

Die Berechnung der Körperoberfläche (BSA) erfolgte nach der bei GUYTON (1973) angegebenen Formel aus Körpergewicht (BWt) und der Konstanten K = 0,084 für geschorene Schafe: $BSA = 0{,}084 \times BWt^{2/3}$.

2.4. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem t-Test (STUDENT) für gepaarte Daten durch Vergleich der Gruppen "Normal"- und "Schock"-Versuche. Durchgeführt wurden die Berechnungen auf einem Mikrocomputer Olivetti P 652. Als signifikanter Unterschied wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% oder weniger ($p < 0,05$) bezeichnet.

3. Ergebnisse

3.1. Vorbemerkungen

Sämtliche gemessenen oder errechneten Ausgangswerte liegen bei allen Tieren innerhalb eines engen Streubereichs, der gut mit den bei BLUNT (1975) für Schafe angegebenen Normwerten übereinstimmt.

Wie bereits erwähnt, verliefen 14 Versuche ohne Komplikationen; sie wurden zu der Gruppe "Normal-Versuche" zusammengefaßt. Die Perfusionsdauer betrug bei zwölf von ihnen 6 und bei den restlichen zwei 12 Stunden.

Bei 9 Tieren traten während der Präparation vor Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine Schockzustände auf. Diese entwickelten sich vor allem im Zusammenhang mit der Laparotomie; eine ähnliche Beobachtung wurde 1960 von SENNING u.Mitarb. mitgeteilt. Da keine erheblichen Blutungen bestanden und sich der Hämoglobingehalt des Blutes nicht wesentlich änderte (s.Abb.2), muß als Ursache in erster Linie eine relative Hypovolämie durch Blutumverteilung, hervorgerufen durch die Manipulation am Intestinum, angesehen werden.

Als Folge kam es bei diesen Tieren zu einem Blutdruckabfall, statistisch signifikant unterschiedlich sowohl im Vergleich zu den Ausgangswerten wie zu der Gruppe "Normal-Versuche" (s.Abb.4). Außerdem stiegen als Ausdruck des Schocks der renale Gefäßwiderstand (s.Abb.5) sowie das zentralvenöse und Nierenvenen-Laktat an (s.Abb.8).

Da sowohl das Zustandekommen dieser Schockphasen wie auch der weitere Verlauf recht uniform waren, erschien es zu-

lässig, diese Tiere zu einer Gruppe zusammenzufassen, die die Bezeichnung "Schock-Versuche" erhielt. Die Perfusionsdauer in der "Schock-Gruppe" betrug bei 7 Tieren 6, bei 1 Tier 10 und bei 1 Tier 12 Stunden. Die bei dieser Gruppe gewonnenen Werte werden mit denen der "Normal-Versuche" verglichen.

Die Ergebnisse werden aus Gründen der Übersichtlichkeit im wesentlichen graphisch wiedergegeben und im Text erläutert. Zur eingehenden Information sind die wichtigsten Daten im Anhang numerisch dokumentiert; dabei sind die Nummern der Tabellen mit denen der Abbildungen identisch.

3.2. Allgemeiner Versuchsverlauf

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse dargestellt, die über den allgemeinen Ablauf der Versuche, vor allem über die Qualität der Perfusion und deren Auswirkung auf übergeordnete hämodynamische und biochemische Parameter informieren.

3.2.1. Hämatologie

Der Abbildung 2 ist zu entnehmen, daß die Ausgangswerte für den Hämoglobingehalt des Blutes, den Hämatokrit und das freie Plasma-Hämoglobin in dem für Schafe bekannten, im Vergleich zum Menschen niedrigen, Bereich liegen. Bei leicht fallender Tendenz des Hämoglobin und des Hämatokrit (durch geringe Blutverluste während der Präparation) bis zum Anschluß der EKZ ergeben sich bis dahin keine signifikanten Veränderungen. Mit dem Beginn des kardiopulmonalen Bypass kommt es - bedingt durch die Hämodilution - zu einem Abfall beider Größen um etwa 30%, etwas stärker in der "Schock-Gruppe". Zur Veranschaulichung sind die prozentualen Änderungen des Hämatokrit-Wertes, bezogen auf den Ausgangswert, gesondert angeführt.

Im weiteren Verlauf der EKZ bleiben dann die Werte in beiden Gruppen in etwa konstant, wobei diejenigen der "Schock-Gruppe" im Trend, phasenweise auch signifikant, niedriger liegen als die der "Normal-Gruppe"; dem dürfte jedoch keine wesentliche praktische Bedeutung zukommen, da die Endwerte noch 50 bzw. 60% der Ausgangswerte betragen.

Von Bypass-Beginn an ist der bekannte stetige Anstieg der Hämolyse, ausgedrückt durch das freie Plasma-Hämoglobin, zu beobachten, der, im ganzen gesehen, jedoch in der von Membranoxygenatoren bekannten günstigen Größenordnung

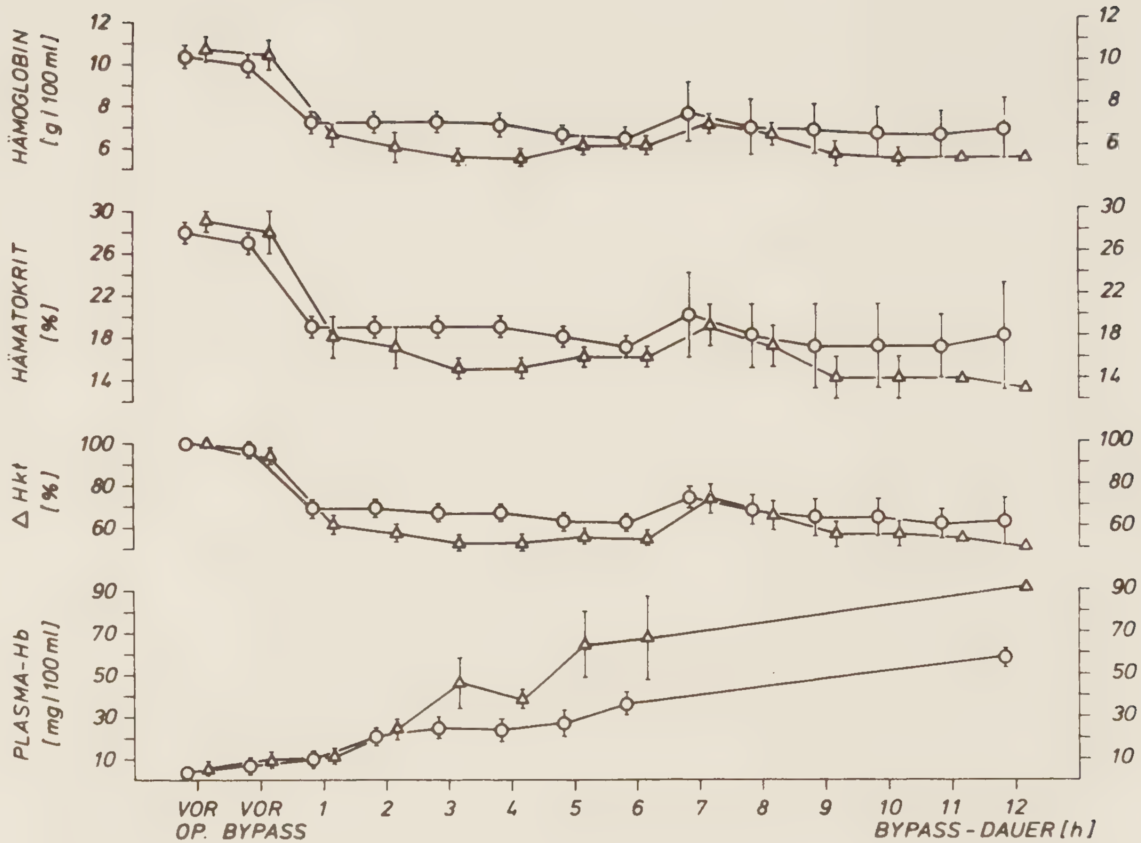


Abb. 2: Verhalten wesentlicher hämatologischer Parameter
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

bleibt (SCHULTE,1971). Um Blut zu sparen, wurde bei den Perfusionen, die länger als 6 Stunden dauerten, die Werte nur bei Versuchsende bestimmt. Der Endwert des 10 stündigen Schockversuches ging durch ein labortechnisches Mißgeschick verloren.

Es ist auffallend, daß ab der dritten Perfusionsstunde die Hämolyse der "Schock-Gruppe" deutlich höher liegt als die der "Normal-Gruppe". Eine eindeutige Erklärung dafür kann nicht gegeben werden; sehr wahrscheinlich ist die Ursache eine intensivere Kardiotomiesaugung zur Rückgewinnung im Thoraxbereich anfallender, geringer Blutmengen.

3.2.2. Plasma-Elektrolyte und -Osmolalität

In beiden Gruppen verhalten sich sowohl die Plasma-Elektrolyte Kalium, Natrium und Kalzium als auch die Plasma-Osmolalität während der gesamten Versuchsdauer gleichsinnig und im wesentlichen ohne signifikante Unterschiede (Abb.3). Bedingt durch die erforderliche Pufferung mit Natrium-Bikarbonat zum Ausgleich metabolisch-azidotischer Änderungen des Säure-Basen-Haushalts ist ein langsamer Anstieg des Natriums und dementsprechend auch der Osmolalität zu beobachten.

Die Höhe der Kaliumwerte liegt in der von der Klinik her bekannten Größenordnung; sie ist weniger durch eine Einschränkung der Nierenfunktion zu erklären, sondern eher durch Hämolyse sowie extra- und intrazelluläre Verteilungsstörungen im Zusammenhang mit der Hämodilution und dem Trend zur Azidose.

Die Veränderungen des Kalziumspiegels sind insgesamt nicht signifikant.

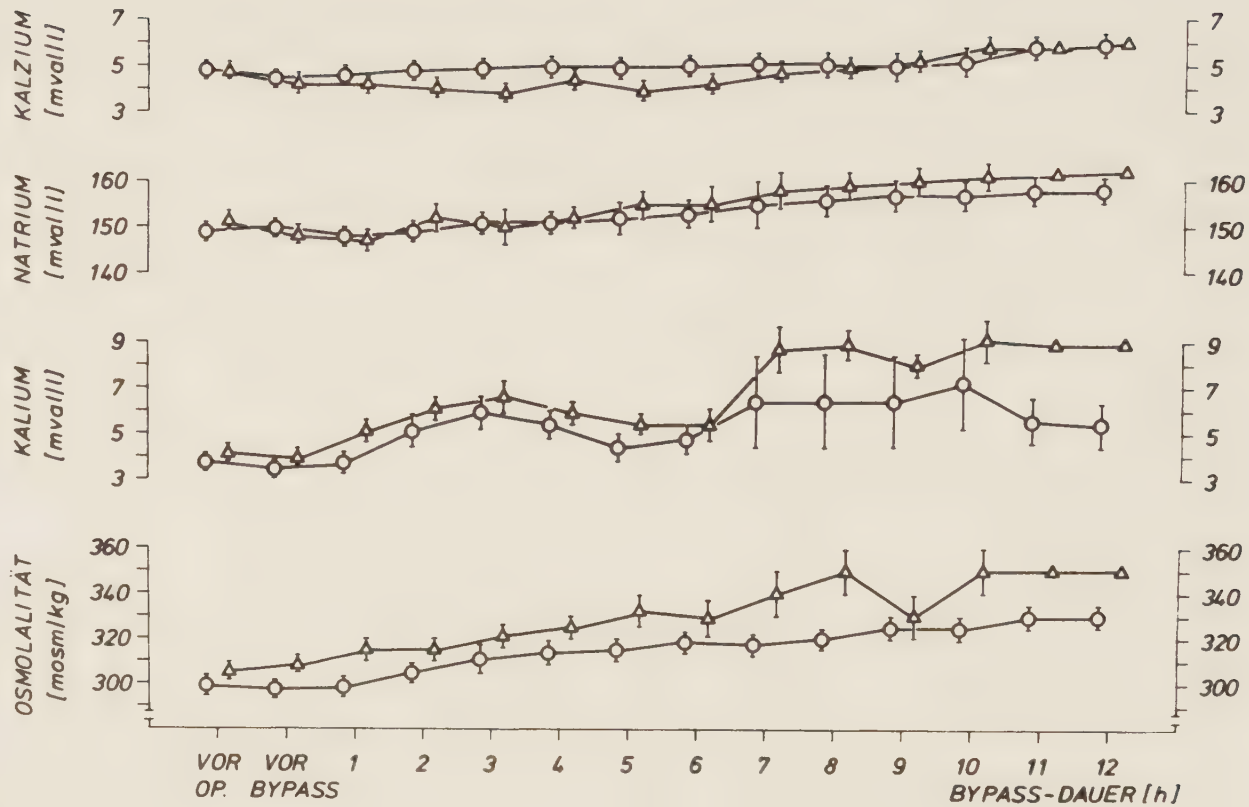


Abb. 3: Verhalten der Plasma-Elektrolyte und -Osmolalität
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.2.3. Hämodynamik

3.2.3.1. Ganzkörper

Anhand des Verhaltens der wichtigsten hämodynamischen Parameter (Abb.4) ist zu erkennen, daß die "Normal-Versuche" sowohl während der Präparation ungestört verliefen als auch nach Übergang auf die EKZ - unter klinischen Gesichtspunkten - als optimale Perfusion fortgeführt werden konnten.

Der arterielle Mitteldruck fällt bei Perfusionsbeginn kurzfristig signifikant ab (von 86 $\pm$ 5 auf 73 $\pm$ 5 mmHg), stabilisiert sich jedoch im weiteren Verlauf um 80 mmHg.

Das Perfusionsvolumen liegt relativ konstant um 100 ml/min x kg. Desgleichen weisen zentralvenöser Druck und Herzfrequenz keine entscheidenden Veränderungen auf.

Wie bekannt(GALLETTI u.BRECHER,1962 u.a.), steigt der periphere Widerstand von 1078 $\pm$ 64 dyn x sec x cm^{-5} nach 1 Stunde Perfusionszeit im Trend langsam an und erreicht nach 12 Stunden signifikant höhere Werte von 1283 $\pm$ 62 dyn x sec x cm^{-5}, die jedoch noch keine schwere Zentralisation signalisieren.

Die Perfusionsvolumina in der "Schock-Gruppe" liegen zwar tendenziell, aber nicht signifikant unterschiedlich, leicht unter denen der "Normal-Gruppe"; Herzfrequenz und zentralvenöser Druck weisen gleichfalls keine bedeutsamen Unterschiede auf.

Entsprechend der Gruppeneinteilung differieren die arteriellen Mitteldrucke beider Kollektive von der vorbereitenden Phase an in signifikanter Weise bis zur 5. Perfusionsstunde; danach ist kein eindeutiger Unterschied mehr erkennbar.

An dieser Stelle sei nochmals betont, daß bewußt keine kreislaufwirksamen Pharmaka angewandt wurden.

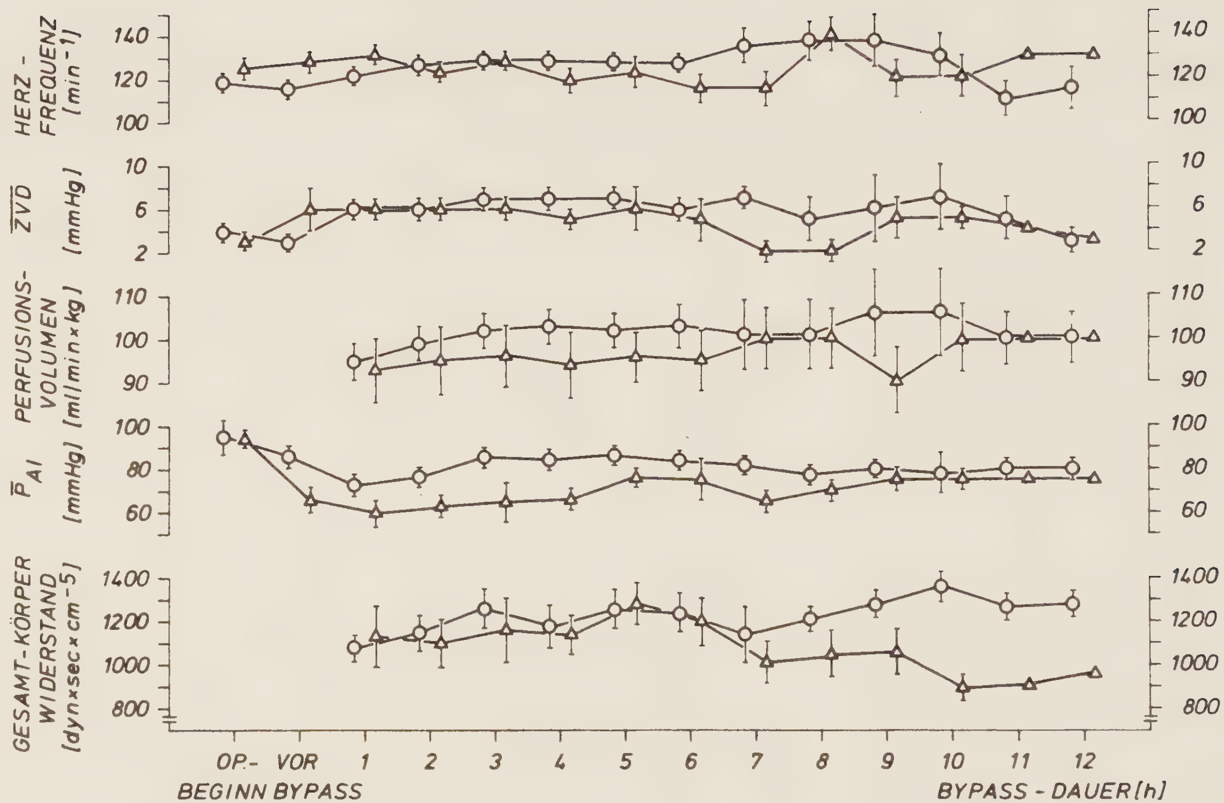


Abb. 4: Verhalten der wichtigsten hämodynamischen Größen des Ganzkörpers
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.2.3.2. Niere

Mit dem Beginn der extrakorporalen Zirkulation fällt der renale Blutfluß (RBF) in beiden Gruppen trotz signifikant unterschiedlicher Ausgangswerte (397 $\pm$ 49 bzw. 200 $\pm$ 50 ml/min x 100 g) um etwa 20% ab; bei den "Normal-Versuchen" ist er dann über die gesamte Perfusionsdauer konstant (Abb.5).

Ähnlich wie der arterielle Mitteldruck steigt in der "Schock-Gruppe" von der fünften Perfusionsstunde an auch der renale Blutfluß langsam an; bis dahin liegen alle Werte dieser Gruppe signifikant unter denen der "Normal-Versuche", unterscheiden sich von da an aber nicht mehr wesentlich von jenen.

Die hochgradige Vasokonstriktion in der "Schock-Gruppe" ist aus den Werten des renalen Gefäßwiderstandes um 14 000 dyn x sec x cm^{-5} gut abzulesen; sie reduziert sich im Laufe der Perfusion leicht. Der renale Gefäßwiderstand der "Normal-Gruppe", der vor Bypass-Beginn mit 9 000 dyn x sec x cm^{-5} im oberen Normbereich liegt, scheint zwar tendenziell geringfügig abzufallen, doch sind diese Veränderungen nicht signifikant.

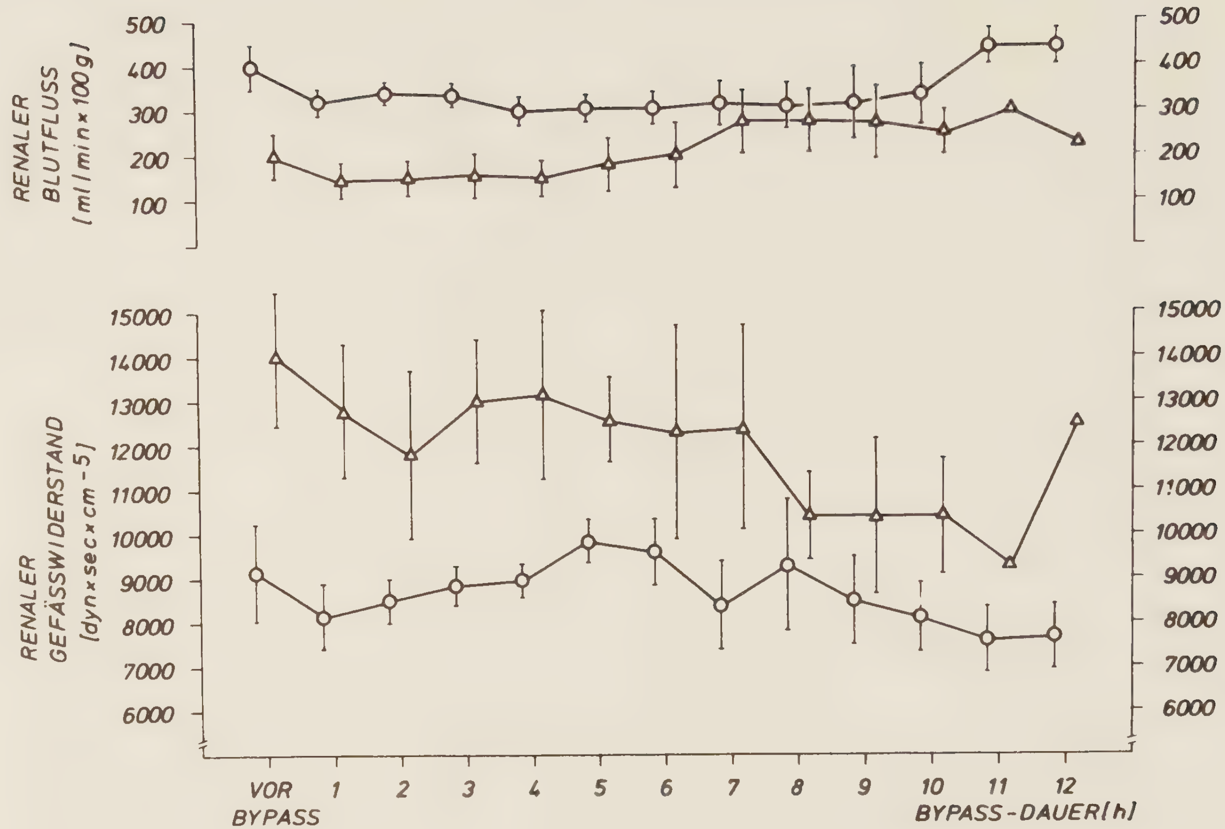


Abb. 5: Verhalten von renalem Blutfluß und Gefäßwiderstand
(◯ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.2.4. **Sauerstoffverbrauch**

3.2.4.1. Ganzkörper

In beiden Gruppen ist das Verhalten der zur Ermittlung des Sauerstoffverbrauchs gemessenen Parameter (Abb.6) im wesentlichen gleichsinnig und über die gesamte Versuchsdauer ohne signifikante Unterschiede; eine Divergenz findet sich lediglich während der Phase der Präparation vor Anschluß der EKZ bei der $AVDO_2$: sie steigt, wie zu erwarten, in der "Schock-Gruppe" an, bleibt in der "Normal-Gruppe" aber nahezu gleich.

Analog zum Abfall des Hämoglobingehaltes durch die Hämodilution ist nach Beginn der EKZ in beiden Gruppen ein Abfall sowohl des arteriellen wie des zentralvenösen Sauerstoffgehaltes um etwa 25% erkennbar; im weiteren Perfusionsverlauf treten dann keine Veränderungen mehr ein.

Zusammengefaßt lassen die hier dargestellten Daten, insbesondere die Höhe (um 3,5 ml/min x kg) wie auch die relative Konstanz des Sauerstoffverbrauches, eine ausreichende Oxygenierung der narkotisierten Tiere erkennen.

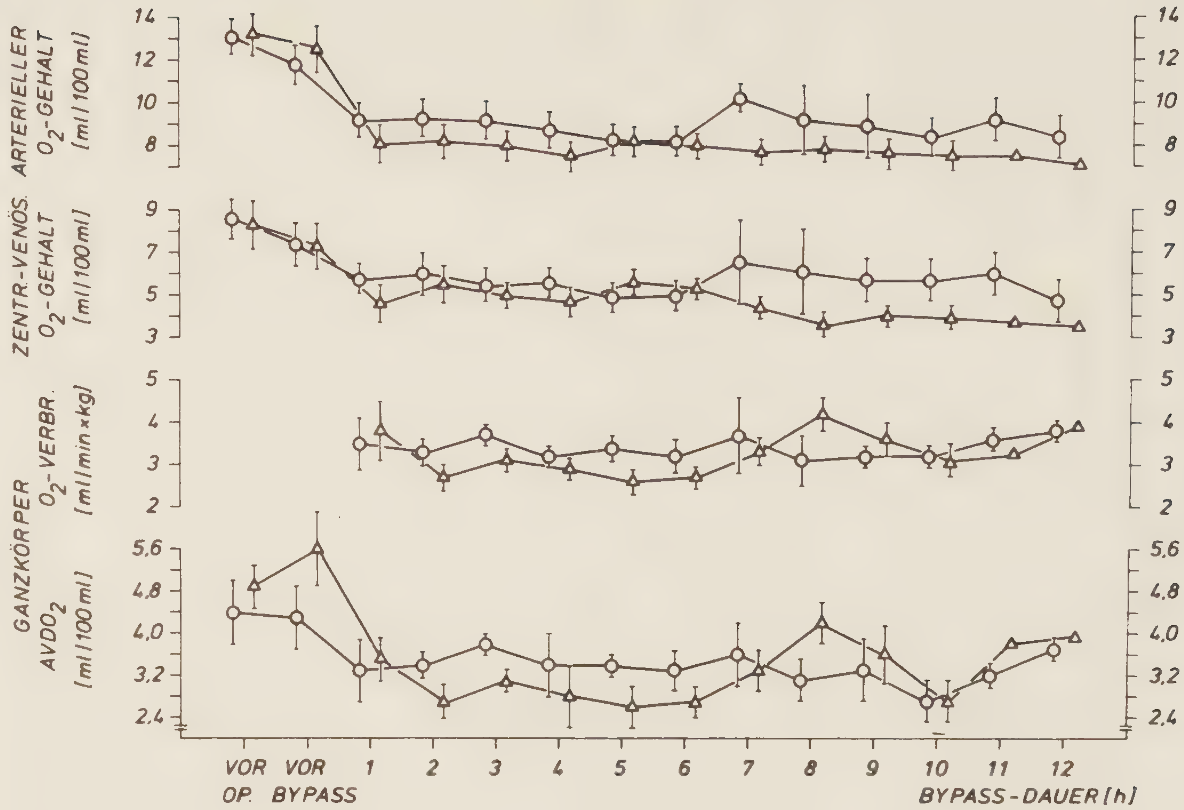


Abb. 6: Verhalten der wichtigsten Parameter zum Sauerstoffverbrauch des Ganzkörpers
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.2.4.2. Niere

Aus Abbildung 7 ist für die "Normal-Versuche" eine gute Sauerstoffversorgung der Niere ablesbar: zwar beträgt der Sauerstoffgehalt des Nierenvenenblutes, bedingt durch die Hämodilution, im Mittel nur 7 ml/100 ml; jedoch liegen $AVDO_2$ (um 1,8 ml/100 ml) und Sauerstoffverbrauch (um 8 ml/min x 100 g) ständig im physiologischen Bereich.

Im Gegensatz dazu ist der Sauerstoffverbrauch der Niere in der "Schock-Gruppe" ersichtlich niedriger, mit leicht abfallender Tendenz über die Versuchsdauer (von 7 auf 4 ml/min x 100 g).

Da Durchblutung und Sauerstoffangebot noch relativ ausreichend erscheinen (s.Abb.5),muß angenommen werden, daß, hervorgerufen durch die Schocksituation, entweder ein Teil der sauerstoffverbrauchenden Funktionen (hier vor allem die aktiven Tubulusleistungen) der Niere reduziert oder aufgrund morphologischer Defekte nicht mehr möglich ist.

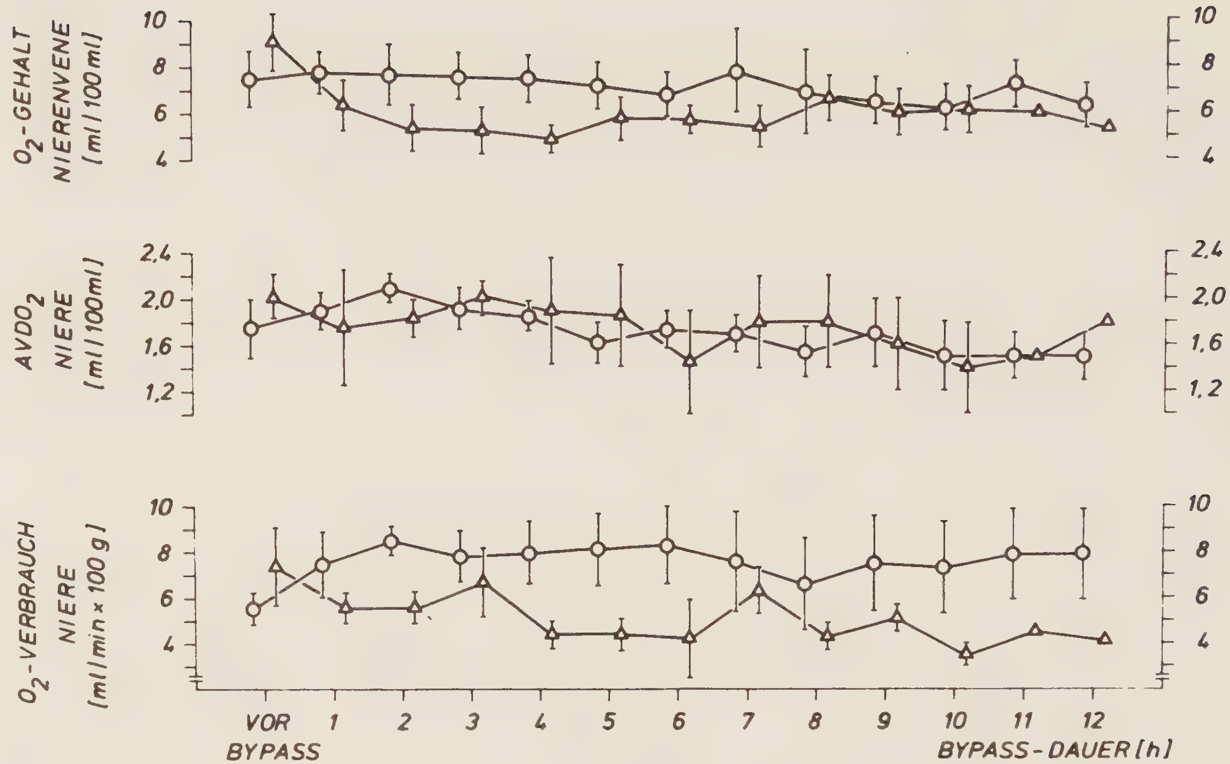


Abb. 7: Verhalten der wichtigsten Parameter zum Sauerstoffverbrauch der Niere
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.2.5. Laktat

Trotz ausreichender Oxygenierung, hohen Perfusionsvolumina und adäquater Pufferung werden bei Operationen mit EKZ Laktat-Anstiege beobachtet (RINGLER u. GLEICHMANN, 1961; CONNOLLY u.Mitarb., 1963 u.a.); sie sind als Folge eines vermehrten Laktat-Anfalls durch Störungen der Mikrozirkulation wie auch einen verminderten Abbau in der Leber (infolge eingeschränkter Leberfunktion während der EKZ) zu erklären. Somit kann das Verhalten des Laktats orientierend zur Beurteilung der Qualität der EKZ herangezogen werden.

Unter diesem Gesichtspunkt erfolgte in der vorliegenden Studie die Untersuchung des zentralvenösen und Nierenvenen-Laktats.

Die in Abbildung 8 aufgezeichneten Verläufe beider Größen zeigen klar, daß - nach normalen Ausgangswerten - der Laktatspiegel kontinuierlich zunimmt, wobei sich die Werte der beiden Kollektive signifikant unterscheiden. Die absolute Höhe des zentralvenösen Laktats der "Normal-Gruppe" von 8,9 $\pm$ 1,6 mmol/l nach 12 stündiger Perfusion ist als weiteres Indiz dafür anzusehen, daß der gesamte Versuchsverlauf und insbesondere die EKZ bei diesen Tieren störungsfrei verliefen.

Zwangsläufig waren in der "Schock-Gruppe" höhere Werte zu erwarten. Nach klinischer Erfahrung bedeuten die Spiegel um 18 - 20 mmol/l jedoch nicht unbedingt irreversible organische Schädigungen; sie wären erst durch weitere Verlaufsbeobachtungen zu verifizieren.

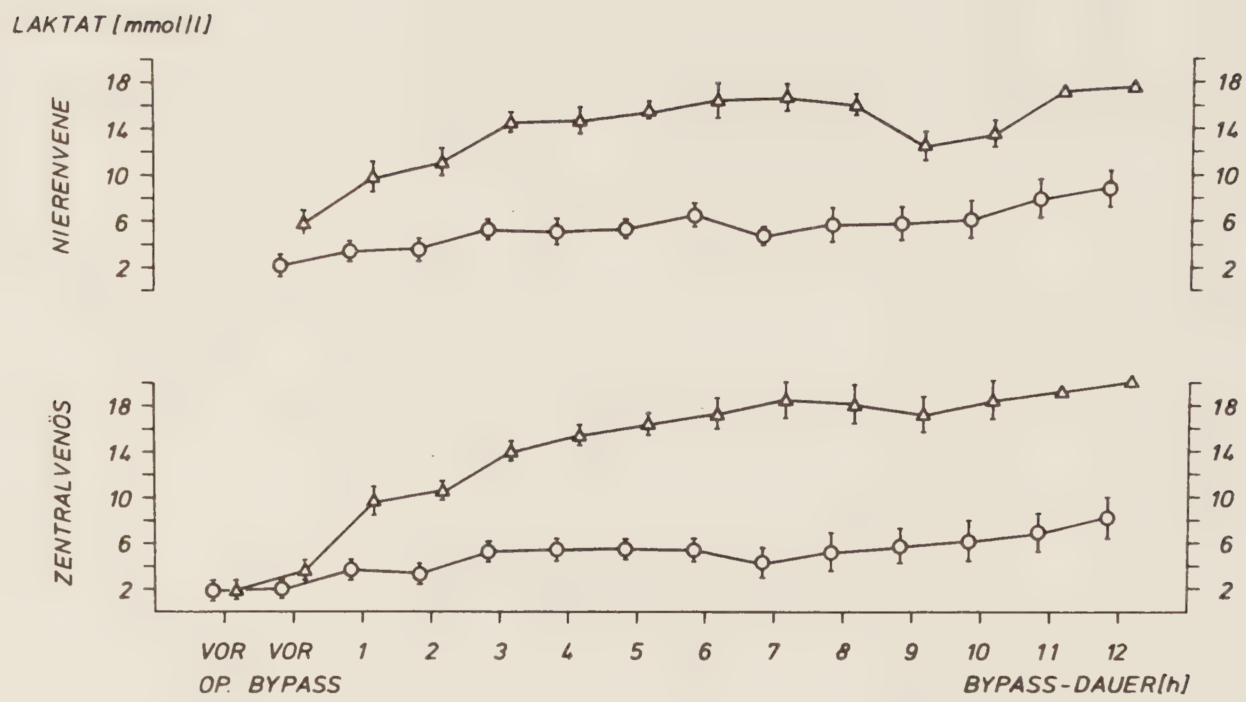


Abb. 8: Verhalten des zentralvenösen und Nierenvenen-Laktats
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.3. Nierenfunktion

3.3.1. Urinausscheidung, harnpflichtige Substanzen

Bezogen auf die Qualität erscheint die Urinausscheidung trotz signifikanter Unterschiede in beiden Kollektiven (um 2 - 4 ml/min x 1,73 m^2 in der "Schock-Gruppe" und 5 - 7 ml/min x 1,73 m^2 in der "Normal-Gruppe") ausreichend zu sein.

Der konsekutive Anstieg der Harnstoff- und Kreatininwerte (von 19,6 $\pm$ 3,1 mg/100 ml bzw. 0,9 $\pm$ 0,1 mg/100 ml auf 35 mg/100 ml bzw. 2,6 mg/100 ml) in der "Schock-Gruppe" weist aber auf eine Qualitätsminderung der Nierenfunktion hin.
Das gilt prinzipiell auch für die "Normal-Versuche", wo diese Änderungen zwar wesentlich geringer ausgeprägt, aber in der Tendenz ebenso nachweisbar sind.

Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß - wegen der Hämolyse - eine systematische Beeinflussung der Messung vorliegt, durch die im Trend zu hohe Werte vorgetäuscht sein können. Zur endgültigen Wertung der Nierenfunktion bedarf es mithin weiterer Parameter.

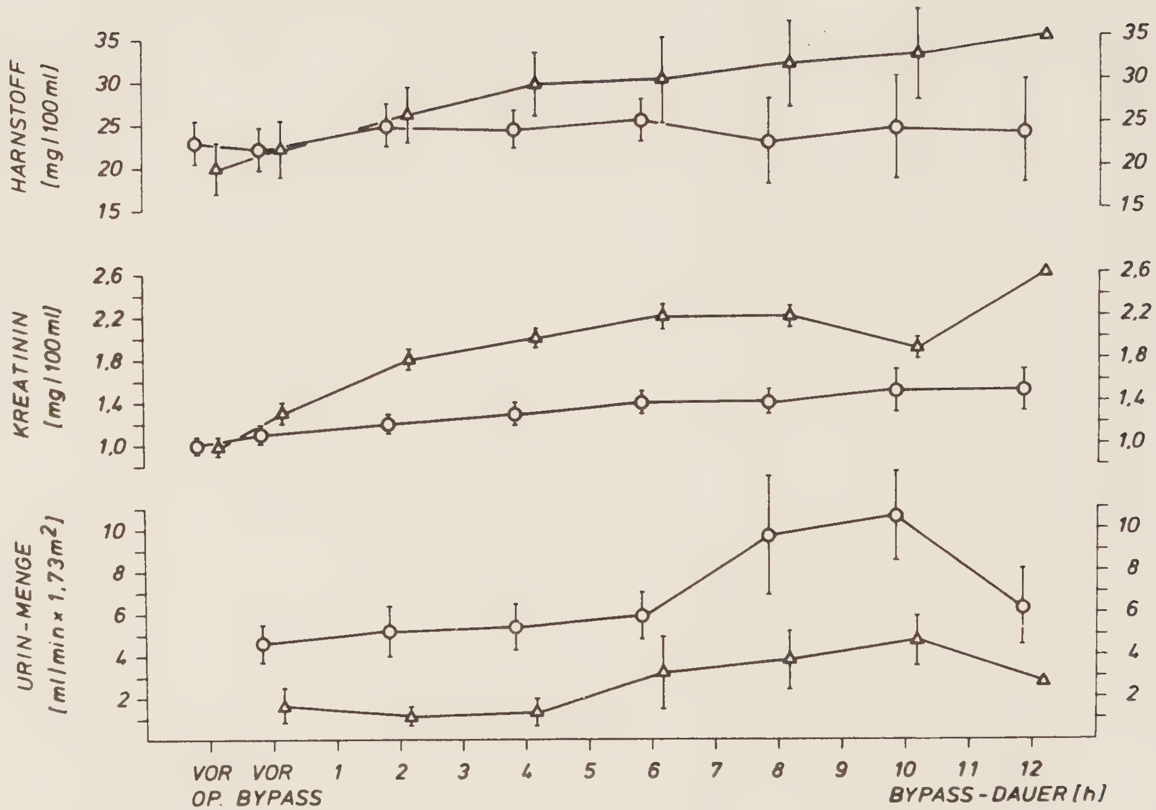


Abb. 9: Verhalten von Urinausscheidung, Kreatinin und Harnstoff
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.3.2. Urin-Elektrolyte und -Osmolalität

Im Verhalten der Natrium- und Kaliumkonzentration sowie der Osmolalität (Abb.10) sind keine erheblichen Veränderungen, aus denen entscheidende Schlußfolgerungen gezogen werden könnten, zu erkennen.

Allerdings ist zu berücksichtigen, daß gerade diese Parameter durch die erforderliche Zufuhr von Natrium-Bikarbonat sowie die Kalium-Substitution artefiziell beeinflußt werden

So findet man eine Zunahme des Natrium- und Kaliumgehaltes in beiden Gruppen. Auffällig ist lediglich der im Trend, ab der 8. Perfusionsstunde auch signifikant, niedrigere Na/K-Quotient in der "Schock-Gruppe" um 0,8, der als indirektes Zeichen eines Aldosteronismus angesehen wird.

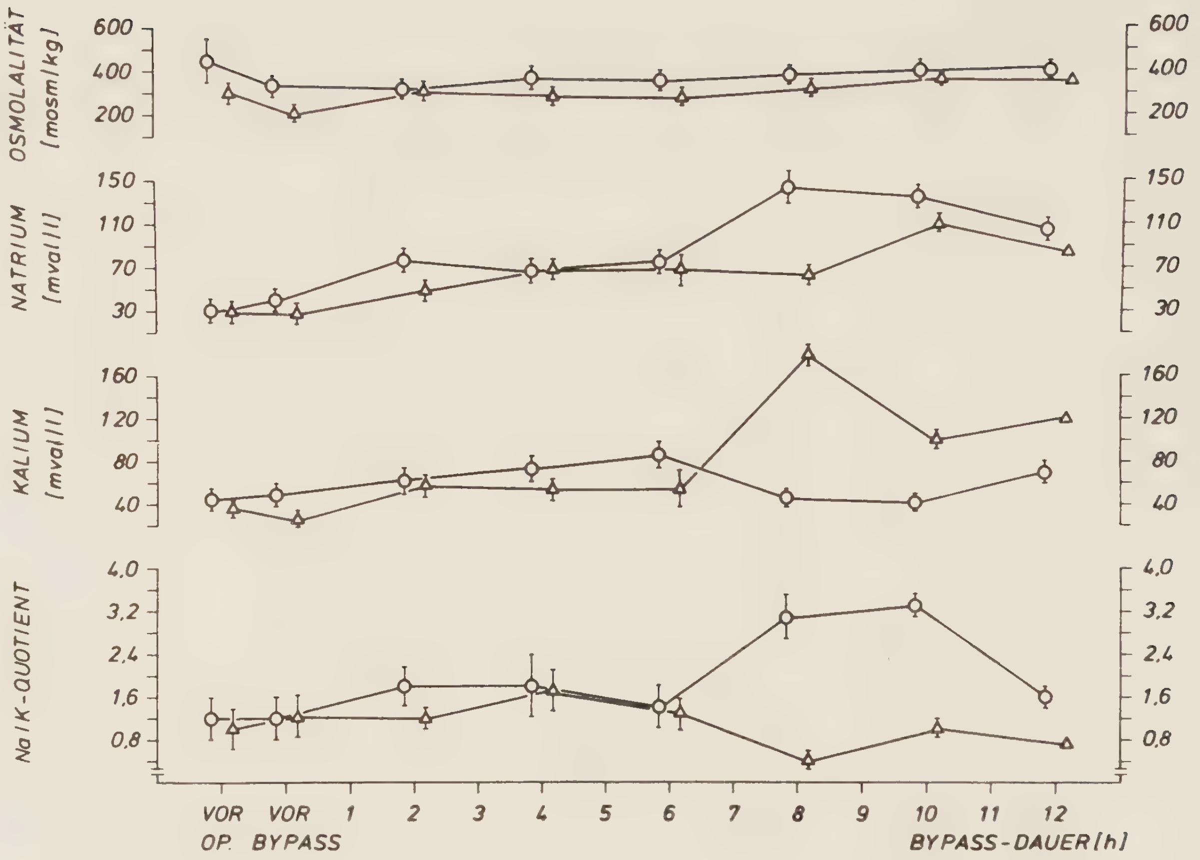


Abb. 10: Verhalten der Urin-Elektrolyte und -Osmolalität
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.3.3. Glomeruläre Filtration, Renaler Plasmafluß, Filtrationsfraktion

Der aus dem RBF und dem Hämatokritwert errechnete renale Plasmafluß (RPF) zeigt im Prinzip ein gleiches Verhalten wie der RBF (Abb.11):

Etwa bis zur fünften Stunde Bypass liegen die Werte der "Schock-Gruppe" (um 400 ml/min x 1,73 m^2) signifikant niedriger als die der "Normal-Gruppe" (um 750 ml/min x 1,73 m^2). Anschließend ist - bei leicht ansteigender Tendenz beider Kollektive - kein statistisch zu sichernder Unterschied mehr nachweisbar.

Im Gegensatz dazu ist die glomeruläre Filtration (GFR) - gemessen durch die endogene Kreatinin-Clearance - über die gesamte Beobachtungszeit in der "Schock-Gruppe" signifikant niedriger als im "Normal-Kollektiv". In beiden Gruppen kommt es mit Beginn der EKZ zu einem Abfall um 30% (von 106 $\pm$ 15 auf 77 $\pm$ 11 bzw. 69 $\pm$ 19 auf 18 $\pm$ 5 ml/min x 1,73 m^2); im weiteren Verlauf bleiben die Werte dann auf diesem Niveau.

Der Quotient aus GFR und RPF, die Filtrationsfraktion (FF) entspricht jenem Anteil des renalen Plasmastroms, der glomerulär filtriert wird; damit ist die FF letztlich ein Maß für das Verhältnis des Gefäßtonus der afferenten und efferenten Arteriolen.

Die Ausgangswerte "vor Bypass" der "Normal-Gruppe" liegen mit 17 $\pm$ 3% im Normbereich, während die der "Schock-Gruppe" mit 8 $\pm$ 3% signifikant erniedrigt sind. Nach Bypass-Beginn ist in beiden Gruppen ein Abfall zu verzeichnen (von 17 $\pm$ 3 auf 10 $\pm$ 1 sowie 8 $\pm$ 3 auf 5 $\pm$ 2); der weitere Verlauf läßt keine wesentlichen Änderungen erkennen; die Werte der "Schock-Gruppe" verbleiben stets unter denen der "Normal-Gruppe".

Diese Befunde bedürfen besonderer Diskussion, denn im allgemeinen werden beim akuten Nierenversagen erhöhte Filtrationsfraktionen angenommen.

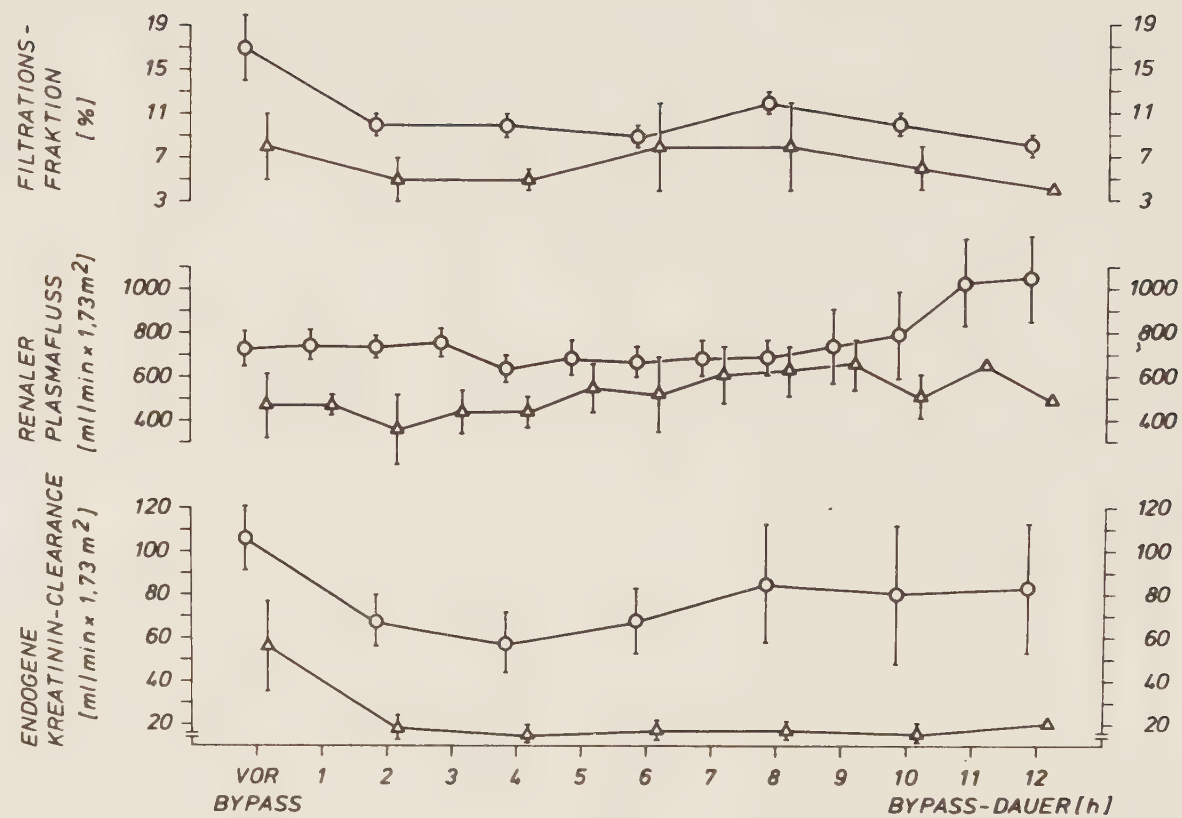


Abb. 11: Verhalten von endogener Kreatinin-Clearance, renalem Plasmafluß und Filtrationsfraktion
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.3.4. Osmolare- und freie Wasser-Clearance

Das Verhalten der Osmolaren- und freien Wasser-Clearance als Parameter der renalen Konzentrationskapazität ist in Abbildung 11 demonstriert.

Die Werte der Osmolaren-Clearance (Normalwert um 4 ml/min x 1,73 m^2) liegen während der gesamten Versuchsdauer in der "Schock-Gruppe" signifikant niedriger als bei den "Normal-Versuchen". Da trotz einer Zunahme der Plasma-Osmolalität (s.Abb.3) in der "Schock-Gruppe" keine wesentliche Steigerung der Osmolaren-Clearance besteht, muß eine erhebliche Störung der Nierenfunktion, erkennbar an der Minderung der renalen Konzentrationsfähigkeit, dieser Gruppe konstatiert werden.

Dagegen findet sich in der "Normal-Gruppe" sowohl der Höhe (zwischen 5 und 12 ml/min x 1,73 m^2) wie dem Verlauf nach eine normale Konzentrationskapazität.

Anhand des Verhaltens der freien Wasser-Clearance lassen sich diese Aussagen präzisieren und noch anschaulicher illustrieren:

Mit Ausnahme der Anfangsphase der EKZ bewegen sich die Werte der "Normal-Gruppe" immer im Normbereich, das heißt unterhalb der Grenze von -0,4 ml/min x 1,73 m^2, während diejenigen der "Schock-Gruppe" sich stets und signifikant höher im pathologischen Bereich (-0,4 - 0 ml/min x 1,73 m^2 und höher) finden.

Weil die hier wiedergegebenen Parameter aus Meßgrößen errechnet wurden, denen Meßmethoden zugrunde liegen, die zum einen relativ präzise und zum anderen durch die Versuchsanordnung (insbesondere die Hämolyse) nicht beeinflußt sind, kommt ihnen eine besondere Aussagekraft zu.

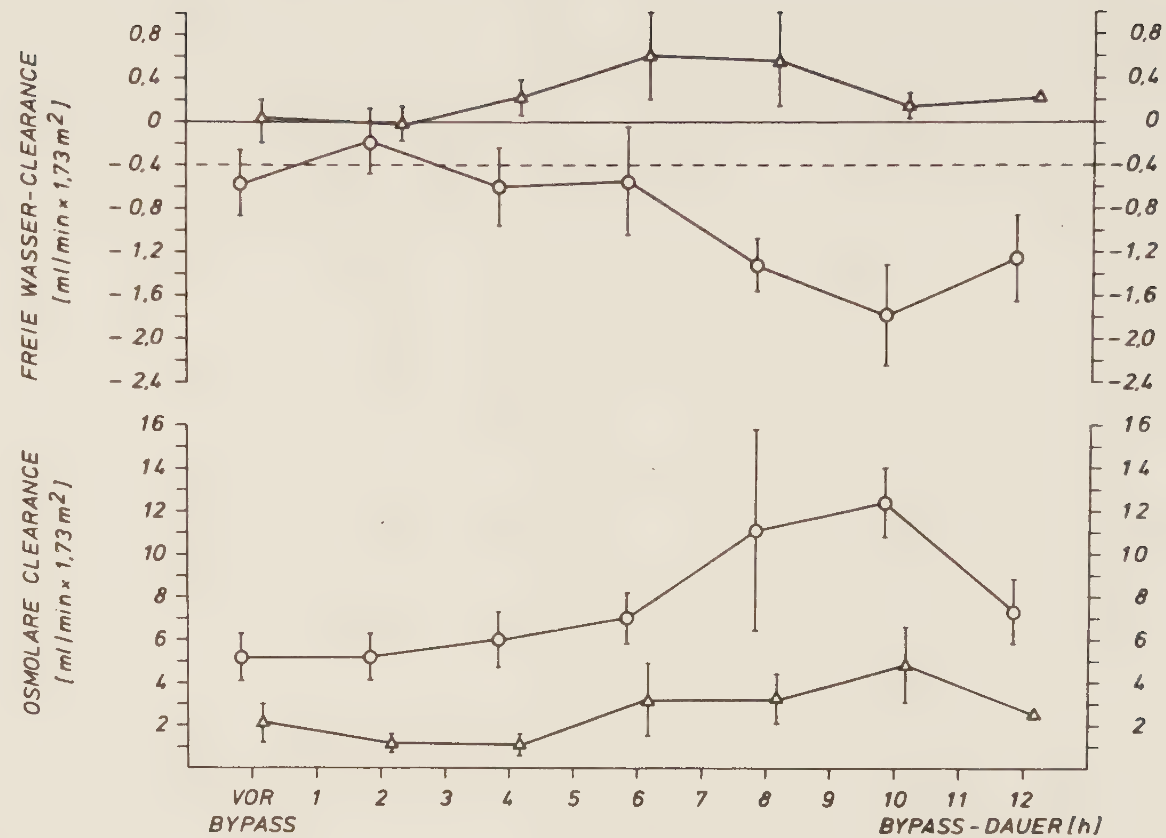


Abb. 12: Verhalten der Osmolaren- und freien Wasser-Clearance
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

3.4. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Da der Aktivierungszustand des RAA-Systems auch bei "Normal-Personen", z.B. ernährungsbedingt, unterschiedlich sein kann, ist es für die Wertigkeit der vorliegenden Untersuchungen wichtig, daß die Ausgangswerte beider Kollektive praktisch identisch sind und im Normbereich liegen (Abb.13).

Bereits in der Phase der Präparation ist in beiden Gruppen ein Anstieg des Renin und Angiotensin zu beobachten, der in der "Schock-Gruppe" erheblich ist. So erhöht sich der Renin-Wert von 1,04 $\pm$ 0,32 auf 3,17 $\pm$ 0,69 ng/ml/h (signifikant) in der "Normal-Gruppe" und von 0,85 $\pm$ 0,16 auf 4,80 $\pm$ 1,29 ng/ml/h (signifikant) in der "Schock-Gruppe"; der Angiotensin-Wert steigt von 16,3 $\pm$ 3,2 auf 27,2 $\pm$ 10,5 pg/ml (nicht signifikant) in der "Normal-" und von 16,7 $\pm$ 2,9 auf 150,8 $\pm$ 38,8 pg/ml (signifikant) in der "Schock-Gruppe". Leichte Anstiege des langsamer reagierenden Aldosterons in dieser Phase sind nicht signifikant.

Im weiteren Verlauf steigen die Renin-Werte in beiden Gruppen bis zur 2. Stunde und die Angiotensin-Werte bis zur 1. Stunde Bypass-Dauer an; anschließend fallen sie anhaltend ab und liegen nach 12 Stunden nur leicht (nicht signifikant) über den Ausgangswerten. Dabei sind die Werte beider Hormone in der "Schock-Gruppe" zu jedem Zeitpunkt höher (größtenteils signifikant) als die der "Normal-Gruppe".

Von Versuchsbeginn an läßt sich in beiden Gruppen ein kontinuierlicher, in der "Schock-Gruppe" signifikant höherer, Anstieg des Aldosterons bis zur 12. Stunde Bypass erkennen (von 159 $\pm$ 25 auf 307 $\pm$ 120 pg/ml in der "Normal-" und von 155 $\pm$ 22 auf 736 pg/ml in der "Schock-Gruppe").

In der Aktivierung des RAA-Systems liegen also graduelle

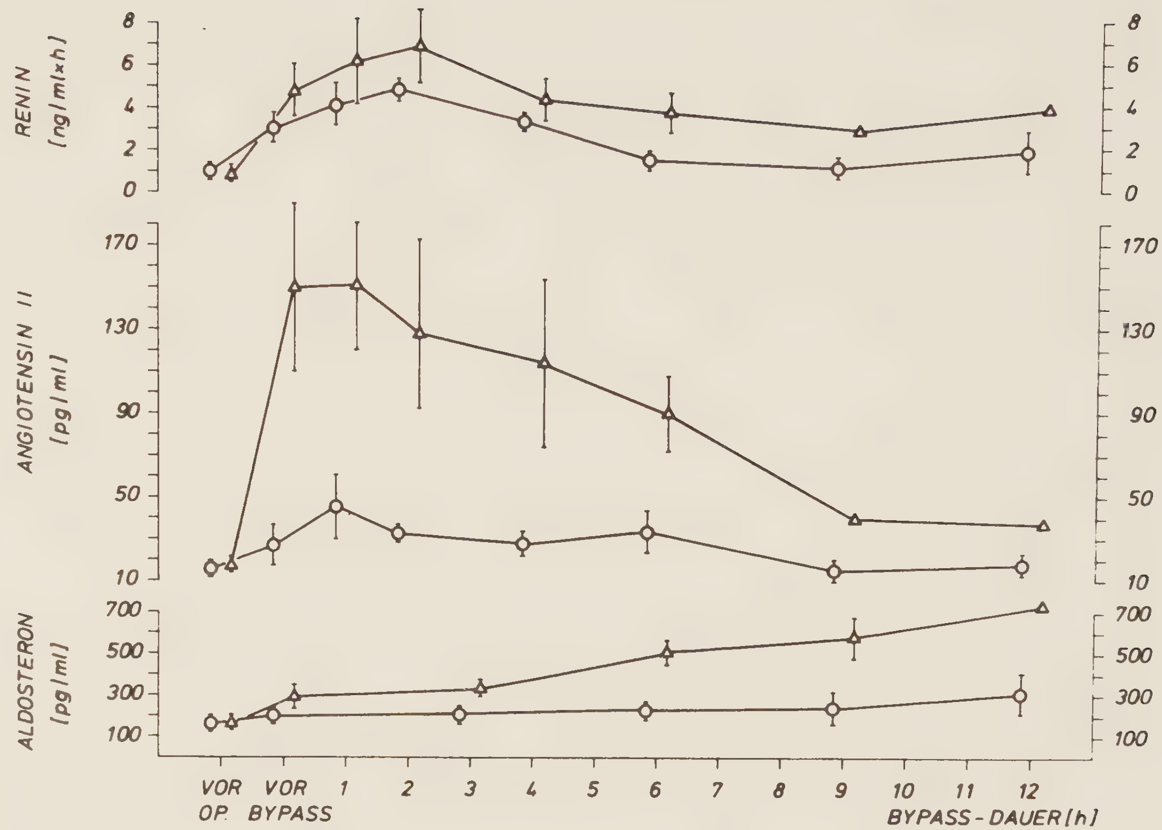


Abb. 13: Verhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
(○ Normal-Versuche; △ Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

Unterschiede sowohl hinsichtlich des Zeitpunktes als auch des weiteren Verhaltens: während Renin und Angiotensin sehr deutlich bereits im Zusammenhang mit Anästhesie und Zugangsoperation und während der ersten 1 - 2 Stunden der Phase der EKZ aktiviert werden und dann wieder Normalisierungstendenz zeigen, erfolgt in der Beobachtungszeit ein stetiger Anstieg des Aldosteron.

3.5. Histologie der Niere [1]

Die histologische Untersuchung der Niere sollte eine Kontrolle bzw. Ergänzung der gefundenen hämodynamischen und biochemischen Veränderungen darstellen. Für diesen Zweck wurde die lichtmikroskopische Technik als ausreichend angesehen.

Die Befundung erfolgte nach Auswertung sämtlicher Versuche, wobei zum Zeitpunkt der Untersuchung die Aufteilung in "Normal-" und "Schock-Gruppe" dem Pathologen nicht bekannt war. Befunde und Beurteilung sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Die Ergebnisse der histologischen Prüfung deckten sich erstaunlich gut mit der vorher getroffenen Einteilung und führten in keinem Falle zu einer Revision der Zuordnung.

In zwölf der 14 "Normal-Versuche", darunter auch die beiden 12 stündigen Perfusionen, lautete die Beurteilung "Normalbefund"; ganz vereinzelt fanden sich leichte Hämolysezeichen. Zweimal wurden "eben beginnende, herdförmige Ischämiezeichen" beobachtet. Da sich bei einer Überprüfung alle Daten dieser zwei Versuche praktisch im Normbereich fanden, blieben diese Tiere der "Normal-Gruppe" zugeordnet.

Mit den Abbildungen 14 - 16 sind Normalbefunde nach 6- und 12 stündiger Perfusion dokumentiert.

Bei den Tieren der "Schock-Gruppe" wurden die für akute Ischämieschäden bekannten Veränderungen in wechselnder Ausprägung gefunden, zum Teil überraschend stark. Im wesentlichen waren es hochgradige Ödeme, Dilatation der Hauptstücke mit vakuoliger Epithelauflockerung, lumenseitige Epithelaufbrüche, Epitheldesquamation, Kernpyknosen,

---

1) Die Untersuchungen wurden im Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. med. W. Hort) der Universität Düsseldorf durchgeführt

Kernschwund und stärkere Hämolysezeichen. Die Glomerula waren im allgemeinen nicht verändert.

Die Abbildungen 17 - 20 demonstrieren die wichtigsten pathologischen Befunde.

Für beide Gruppen gilt, daß in allen Fällen der Nierenhilus frei von Thrombosen war und weder makroskopisch noch histologisch Infarkte nachgewiesen werden konnten.

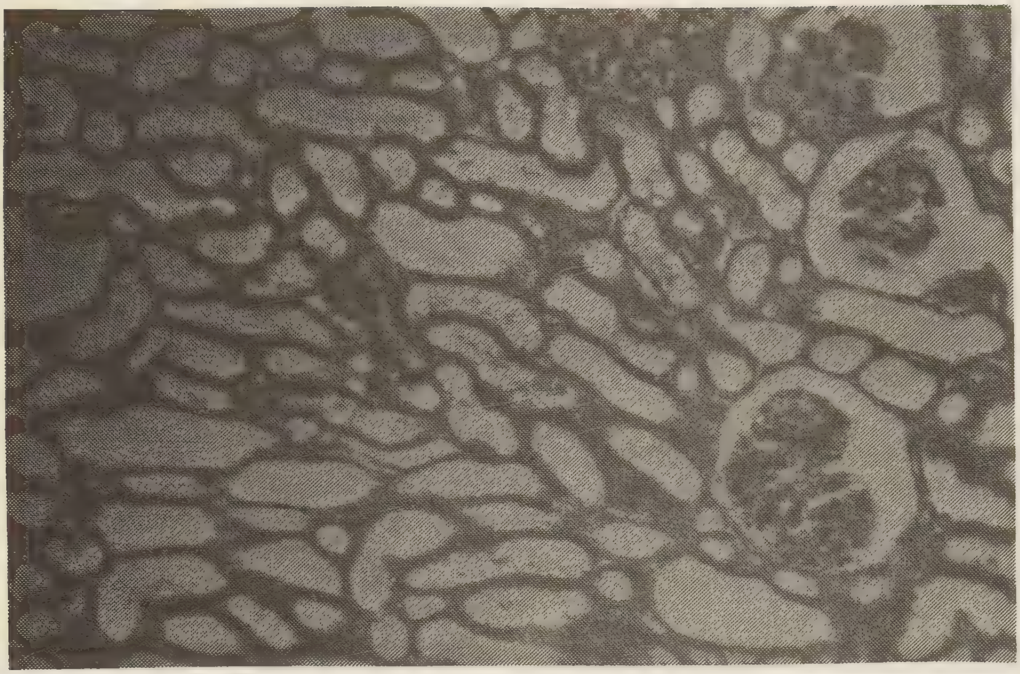


Abb. 14: Übersicht der Nierenrinde nach sechsstündiger Perfusion: Regelrechte Glomerula mit freien Kapselräumen; weitgestellte Kanälchen mit intaktem Hauptstück-Epithel. (Schaf 2; HE; 100 fach)

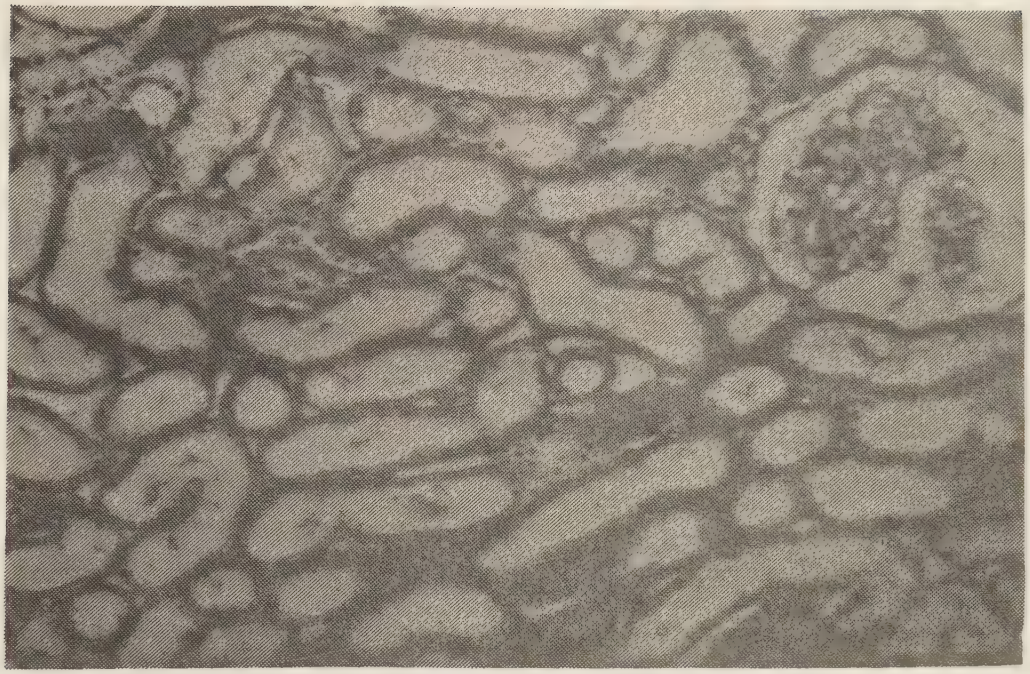


Abb. 15: Nierenrindenausschnitt nach sechsstündiger Perfusion: Intaktes Glomerulum; weitgestellte Harnkanälchen, bis auf einzelne frische Tubulusepithelnekrosen und vereinzelte Kern-Pyknosen ein intaktes Kanälchenepithel.
(Schaf 7; HE; 160 fach)

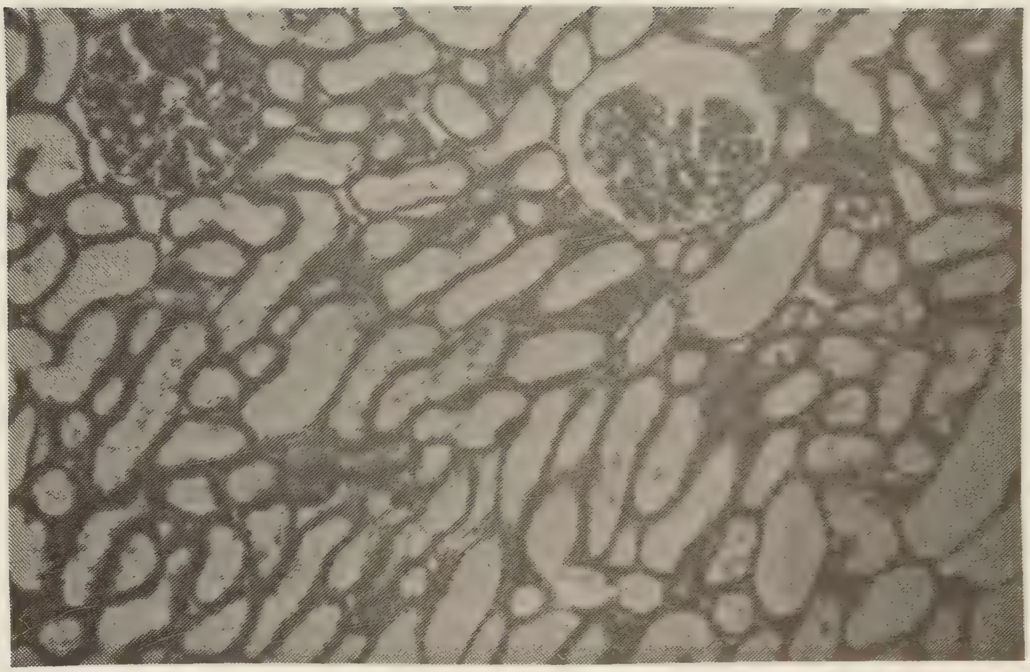


Abb. 16: Übersicht Nierenrinde nach zwölfstündiger Perfusion: Intakte Glomerula mit weiten Kapselräumen; weitgestellte Harnkanälchen mit regelrechtem Epithel (Schaf 18; HE; 100 fach)

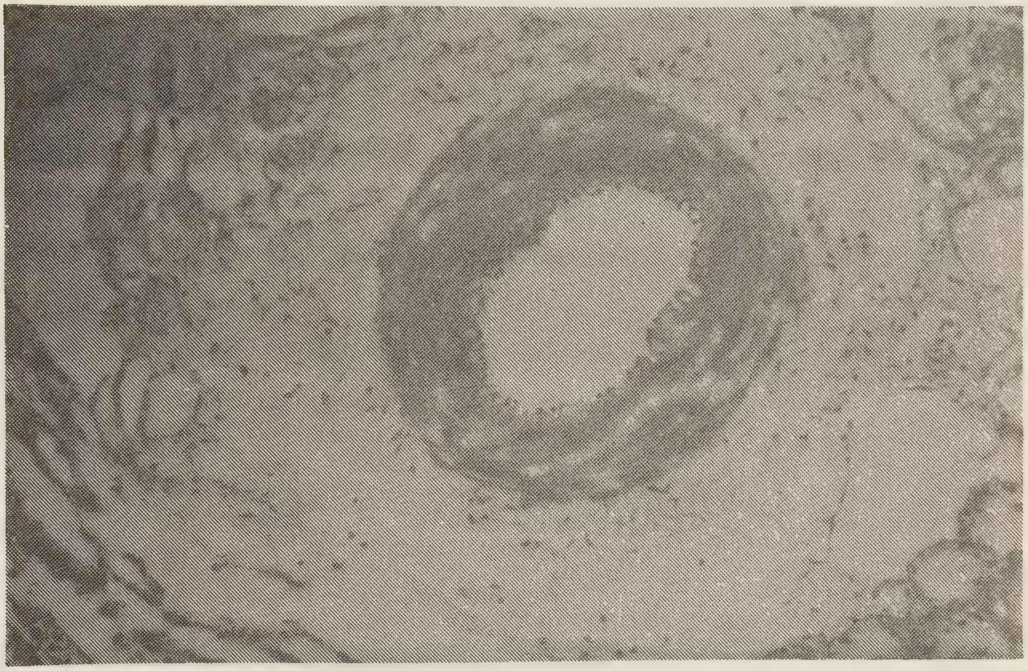


Abb. 17: Ausschnitt Rinden-Mark-Grenze mit periarteriellem Ödem und Ektasie der periarteriellen Lymphgefäße neben intakten Kanälchenabschnitten nach sechsstündiger Perfusion.
(Schaf 4; HE; 160 fach)

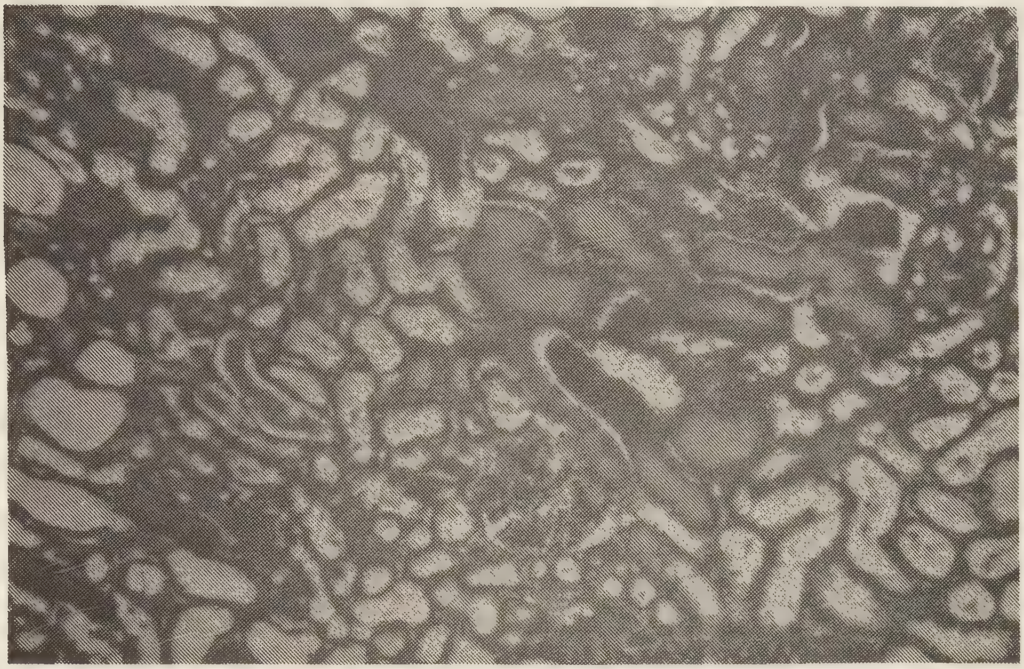


Abb. 18: Ausgeprägte Hämolysezeichen des Nierenparenchyms mit Ausbildung von granulozytären Zylindern und homogenen Eiweiß-Zylindern neben teilweise hypoxisch geschädigtem Kanälchenepithel nach sechsstündiger Perfusion.
(Schaf 9; HE; 100 fach)

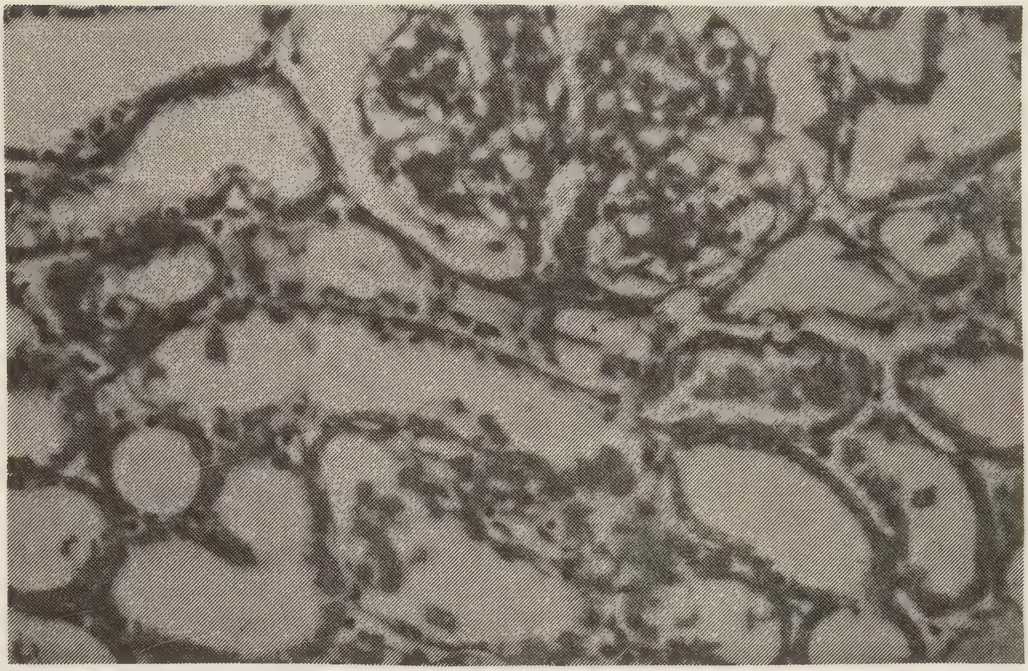


Abb. 19: Ausschnitt Nierenrinde nach sechsstündiger Perfusion: Neben einem intakten Glomerulum mit freien Schlingenlumina und freiem Kapselraum Hauptstückanschnitte mit mittelschwerem Ischämieschaden: Einzelne Epithelaufbrüche des Hauptstückepithels, einzelne Kernpyknosen, im Zentrum Anschnitte von zwei Kanälchen mit desquamiertem Epithel. (Schaf 5; HE; 250 fach)

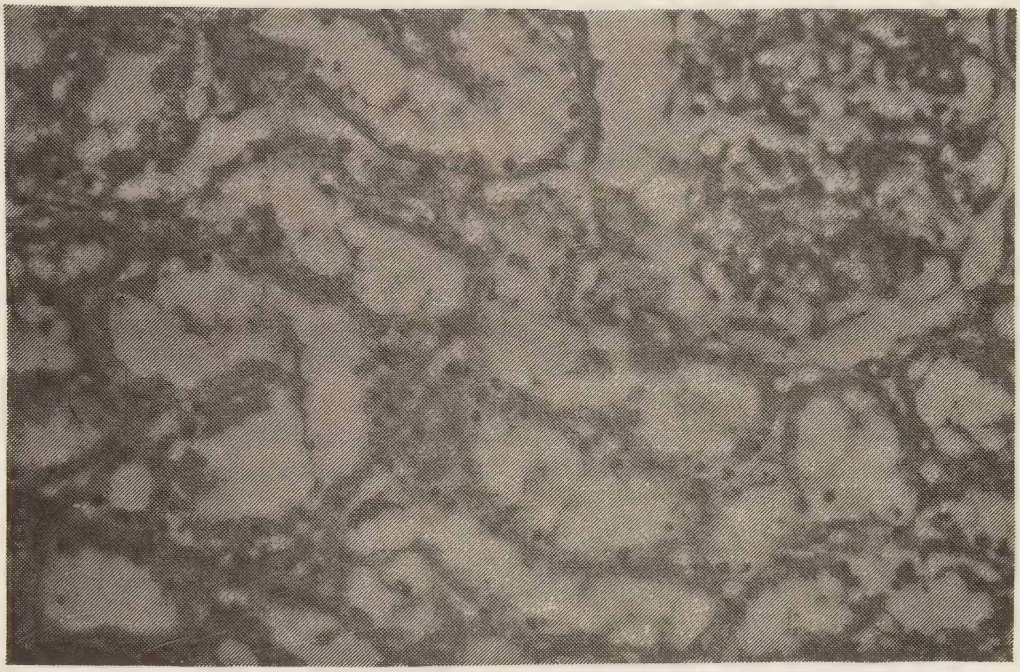


Abb. 20: Ausschnitt Nierenrinde nach sechsstündiger Perfusion: Neben einem unauffälligen Glomerulum zahlreiche Hauptstückanschnitte mit fortgeschrittenem Ischämieschaden des Epithels: Ausgeprägte Kernpyknosen und hypoxische Epithelnekrosen mit Aufbrüchen des Hauptstückepithels zur Lumenseite.
(Schaf 4; HE; 250 fach)

Tab.1: Histologische Befunde der Nieren und Dauer des totalen kardiopulmonalen Bypass (○ Normal-Versuch; △ Schock-Versuch)

Schaf	Befund und Beurteilung
1 (△)	Hochgradiges Ödem, extreme Dilatation der Hauptstücke; fortgeschrittener Kernschwund und Epithelaufbrüche innerhalb der Hauptstücke; extreme Lymphangiektasien.
6 h	Schwerer ischämischer Tubulusepithelschaden mit Schockzeichen und Ödem.
2 (○)	Weitgestellte Tubuli; intaktes Hauptstückepithel; regelrechte Glomerula.
6 h	Normalbefund.
3 (○)	Lymphangiektasien; regelrechtes Nierenparenchym.
6 h	Normalbefund.
4 (△)	Hauptstückepithel mit Desquamation, Eosinophilie und fortgeschrittenen Kernpyknosen sowie blasigen Auftreibungen; in den Mittelstücken homogene Zylinder; Lymphangiektasien.
6 h	Ausgeprägter Ischämieschaden.
5 (△)	Einzelne Hauptstücke mit beginnenden Epithelaufbrüchen und verdämmernden Kernen; kein wesentliches Ödem; einzelne granuläre und homogene Zylinderbildungen; Lymphangiektasien.
6 h	Mittelschwerer Ischämieschaden.
6 (○)	Optimal erhaltenes Nierenparenchym ohne Anhalt für Schock- oder Ischämiezeichen.
6 h	Normalbefund.
7 (○)	Bis auf diskretes Ödem und Lymphangiektasien optimal erhaltenes Nierengewebe.
6 h	Normalbefund.

Fortsetzung der Tab.1:

Schaf	Befund und Beurteilung
8 (○) 6 h	Optimal erhaltenes Nierengewebe. Normalbefund.
9 (△) 6 h	Ausgeprägte Hämolysezeichen des Nierenparenchyms; vereinzelt hypoxisch geschädigtes Hauptstückepithel Mäßiger Ischämieschaden, Zeichen der Hämolyse.
10 (△) 6 h	Die meisten Hauptstücke mit multiplen Kernpyknosen, blasigen Epithelaufbrüchen und Epitheldesquamation, vereinzelte granuläre Zylinderbildungen. Schwerer akuter Ischämieschaden.
11 (○) 6 h	Regelrechtes Nierengewebe. Normalbefund.
12 (○) 6 h	Bis auf diskrete Hämolysezeichen optimal erhaltenes Nierengewebe. Normalbefund.
13 (○) 6 h	Optimal erhaltenes Nierengewebe. Normalbefund.
14 (△) 6 h	Einzelne Hauptstückepithelien mit vermehrter vakuoliger Auflockerung und beginnenden Kernpyknosen. Beginnender Ischämieschaden.
15 (○) 6 h	Segmental herdförmig geringe Ischämiezeichen, mäßige Hämolysezeichen. Eben beginnende, herdförmige Ischämiezeichen; Zeichen der Hämolyse.
16 (○) 6 h	Hauptstückepithel leicht vakuolisiert; vereinzelt pyknotische Kerne; einzelne homogene Zylinder. Eben beginnender Ischämieschaden.
17 (○) 6 h	Regelrechtes Nierenparenchym. Normalbefund

Fortsetzung der Tab.1:

Schaf	Befund und Beurteilung
18 (○) 12 h	Intaktes Nierenparenchym. Normalbefund.
19 (△) 10 h	Eiweiß- und Erythrozytenzylinder; leichte Hämolysezeichen; herdförmige Ischämiezeichen. Leichter bis mittelschwerer Ischämieschaden.
20 (○) 12 h	Regelrechtes Nierengewebe Normalbefund
21 (△) 6 h	Einzelne Hauptstücke mit vermehrt eosinophilem Epithel und einzelnen verdämmernden Kernen; leichte Hämolysezeichen. Leichter segmentaler Ischämieschaden
22 (△) 12 h	Ödem, mäßige Hämolysezeichen; mittelgradige Ischämiezeichen wechselnder Ausdehnung. Mittelschwerer Ischämieschaden.
23 (○) 6 h	Regelrechtes Nierengewebe. Normalbefund.

4. Diskussion

4.1. Versuchsablauf und Methodik

Wie das Verhalten der Parameter, die zur Charakterisierung und Qualifizierung des Versuchsablaufs herangezogen wurden, belegt, war es möglich, mit der beschriebenen Versuchsanordnung und Methodik bei 14 Schafen 6 - 12 stündige "Normal-Perfusionen" unter den Bedingungen des totalen kardiopulmonalen Bypass durchzuführen.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen früherer Studien, wonach Perfusionsvolumina von 100 ml/min x kg KG (ungefähr 2,2 l/min x m^2 Körperoberfläche) für den klinisch interessierenden Zeitraum von 1 - 4 Stunden EKZ, trotz der beobachteten metabolischen Azidose, im wesentlichen der Aufrechterhaltung des "inneren Milieu" genügen, bzw. nur passagere Störungen auslösen (MORRIS u.Mitarb.,1958; JONTZ u.Mitarb.,1960; REPLOGLE u. GROSS,1961; EIGLER u.Mitarb., 1963).

Alle gemessenen und errechneten hämodynamischen und biochemischen Parameter des "Ganzkörpers", insbesondere arterieller Mitteldruck, peripherer Widerstand, Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt und Sauerstoffverbrauch liegen in den aus dem Schrifttum bekannten Größenordnungen (GALLETTI u. BRECHER,1962; PEIRCE,1969; SHEPHARD u.KIRKLIN,1969; KIOSCHOS u.Mitarb.,1970; DUNN u.Mitarb.,1974).

Anhand der Laktat-Spiegel, die nach dem enzymatisch-elektrochemischen Prinzip (KLENK u.Mitarb.,1976; KRAGENINGS u. RACKWITZ,1977) relativ präzise und einfach bestimmt wurden, läßt sich auch unter der Azidosetherapie die aktuelle Stoffwechselsituation beurteilen (JAHRMÄRKER u.Mitarb.,1977). Die gemessenen Laktat-Konzentrationen bestätigen die Zuordnung zu den beiden Gruppen, wobei die zentralvenösen Werte

für den vergleichbaren Zeitraum von 4 Stunden EKZ mit den 1969 von SHEPHARD u. KIRKLIN publizierten Werten übereinstimmen.

Als Erklärung für die erhöhten Laktat-Spiegel im Nierenvenenblut der "Normal-Gruppe" müssen trotz ausreichend erscheinender globaler Sauerstoffversorgung (AUKLAND u. WOLGAST,1968; MUKHERJEE u.Mitarb.,1973; GÜNTHER u.Mitarb., 1974) Störungen der Mikrozirkulation angesehen werden, da bereits leichte Gleichgewichtsveränderungen zwischen Energiezufuhr und -verbrauch signifikante Laktatämien bewirken können (GUDER u.SCHMIDT,1976; KLENK u.Mitarb.,1976).

Wesentlich für den gesamten Versuchsverlauf war die Phase der transperitonealen Freilegung der Arteria und Vena renalis zur elektromagnetischen Fluß-Messung bzw. Einführen des Nierenvenenkatheters. Trotz der negativen Erfahrungen, die SENNING u.Mitarb.(1960) bezüglich der transperitonealen Freilegung der Nierengefäße mitgeteilt hatten, wurde diese Technik (u.a. von MUKHERJEE u.Mitarb.,1973 sowie JOHNSTON u.Mitarb.,1979 beschrieben) der retroperitonealen Präparation (CONNOLLY u.Mitarb.,1963; DALTON u.Mitarb.,1965; GOODMAN u.Mitarb.,1976 u.a.) vorgezogen, um das Gewebetrauma und den durch Heparinisierung und lange Versuchsdauer möglichen Blutverlust so gering wie möglich zu halten. Während bei den 14 Tieren der "Normal-Gruppe" diese Versuchsphase ohne wesentliche hämodynamische Veränderungen beendet werden konnte, trat, wie bereits geschildert, der für den weiteren Ablauf und die Gruppeneinteilung entscheidende Schockzustand der 9 Schafe der "Schock-Gruppe" zu diesem Zeitpunkt auf.

Die direkte Messung der Nierendurchblutung wurde an Stelle der indirekten Bestimmung durch exogene Clearance-Untersuchung gewählt, weil zum einen die für letztere unbedingt

erforderliche Voraussetzung einer Konstanz des Verteilungsraumes infolge der bei länger dauernder EKZ regelmäßig zu beobachtenden extravasalen Wasserzunahme nicht gegeben ist; zweitens ist nach Angaben von MOGHISSI u.Mitarb.(1969) die PAH-Clearance-Technik als Methode der renalen Blutfluß-Messung bei prolongierter EKZ auch deswegen abzulehnen, weil dabei die Fähigkeit der Tubulus-Epithelien, PAH zu extrahieren, abnimmt.

Da die Untersuchungen in erster Linie Verlaufsbeobachtungen darstellen, erscheint die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate über die Messung der endogenen Kreatinin-Clearance in Form einer Zwei-Stunden-Clearance (BUSSE u. SCHWARZHAUPT,1973) zulässig und ausreichend; eine enge Korrelation zur Inulin-Clearance besteht bis zu Serum-Kreatinin-Spiegeln von 3 mg/100 ml (ABDELHAMID,1979), die jedoch nicht erreicht wurden.

4.2. Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation auf die Niere

Die Anwendung eines extrakorporalen Kreislaufs mit seinen unphysiologischen Strombahnen ist von mechanischen, chemischen und physiologischen Veränderungen begleitet, die als Störgrößen auf die Homöostase des Organismus und insbesondere auch auf die Niere einwirken.

Wiederholt wurden bald nach Einführung der EKZ in die klinische Routine beträchtliche Minderungen renaler Funktionsgrößen während der EKZ nachgewiesen, die indessen vorübergehend und nach Beendigung der Perfusion relativ schnell wieder ausgeglichen waren.

1957 beschrieben BEALL u.Mitarb. sowie MORRIS u.Mitarb. Reduktionen der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Blutflusses um 70% während normothermer EKZ, die Perfusionsvolumina beider Arbeitsgruppen betrugen 35 ml/min x kg KG. Kurz darauf wiesen klinische und tierexperimentelle Studien nach, daß höhere Flußraten von 60 - 100 ml/min x kg KG zwar den Sauerstoffpartialdruck im Nierengewebe konstant halten (SCHWARTZ u.Mitarb.,1959), aber nicht den Abfall von GFR und RBF um etwa 30 - 50% verhindern konnten (JONTZ u.Mitarb.,1960; SENNING u.Mitarb.,1960; REPLOGLE u. GROSS,1961; KAHN u.Mitarb.,1965).

Außer dem Einfluß der Perfusionsvolumina, die in der Regel niedriger als das normale Herz-Zeit-Volumen sind, wurden anhand zahlreicher Untersuchungen der Einfluß und die Wirksamkeit weiterer Störfaktoren auf die Nierenfunktion während EKZ erforscht und pulsloser Fluß (BERNSTEIN u.Mitarb.,1965; MUKHERJEE u.Mitarb.,1973), Freisetzung vasokonstriktorischer Substanzen (REPLOGLE u.Mitarb.,1962; STURM,1963; LILLEHEI, 1964), Hämolyse (DOBERNECK u.Mitarb.,1962; YEH u.Mitarb.,1964)

und metabolische Azidose (EFFLER u.Mitarb.,1959; BERNHARD u.Mitarb.,1961; CONNOLLY u.Mitarb.,1963) allein oder in Kombination als wesentlich angesehen. Von den meisten Untersuchern wird als besonders bedeutsam der Einfluß verlängerter Perfusionsdauer beschrieben, da sie konsekutiv die depressive Wirkung aller Störgrößen auf die Nierenfunktion verstärkt (NORMAN,1968).

Allerdings wird der Einfluß der Dauer der EKZ auf die Minderung der Nierenfunktion und die eventuelle Entwicklung postoperativer Nierenfunktionsstörungen überwiegend aus retrospektiven klinischen Studien zum ANV abgeleitet, anhand derer die Wertigkeit der prä-, intra- und postoperativen Schädigungsfaktoren nur sehr bedingt zu beurteilen ist. Ähnlich eingeschränkt in ihrer Aussagekraft sind auch intraoperative Untersuchungen bei Menschen, da, abgesehen von eventuell bestehender präoperativer Nierenfunktionsminderung, eine Standardisierung im exakt wissenschaftlichen Sinn, vor allem wegen der erforderlichen Pharmaka, nicht möglich ist.

Aus den zuletzt genannten Gründen und wegen des Fehlens vergleichbarer Untersuchungen, dessen Ursachen in der Einleitung näher erläutert werden, können die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten nur teilweise und bedingt Angaben aus der Literatur gegenübergestellt werden.

4.2.1. Hämodynamik der Niere

In Übereinstimmung mit praktisch allen älteren und neueren Berichten fallen unmittelbar nach Beginn der EKZ - verglichen mit den Werten "vor Bypass" - der renale Blutfluß und die glomeruläre Filtration ab, unabhängig von der Ausgangssituation und analog den Veränderungen beim ANV (KAHN u.Mitarb.,1965; PORTER u.Mitarb.,1966; LUNDBERG,1967; WETZELS u.Mitarb.,1967; MOGHISSI u.Mitarb.,1969).

Widersprüchlich sind hingegen die Ansichten über die Größenordnung dieser Änderungen sowie die Relationen zwischen Glomerulum-Filtrat, renalem Blut- und Plasmafluß, die durch die Filtrationsfraktion beschrieben sind.

Da die FF (Normalwert 19,5%) als Quotient aus GFR und RPF den glomerulär filtrierten Anteil des renalen Plasmastroms reflektiert, wird sie zur Differentialdiagnose überwiegend glomerulärer (Erniedrigung der FF) und vaskulär-interstitieller (Erhöhung der FF) Nephropathien herangezogen (REUBI, 1970).

Für das akute Nierenversagen als vaskulär verursachter Erkrankung (FLAMENBAUM,1973; OKEN,1976) postulierte man eine Erhöhung der FF (>23%), die sowohl im Tierexperiment wie beim Menschen nachgewiesen wurde (MOYER u.Mitarb.,1957; ALBRECHT u.Mitarb.,1963; ROSEN,1972; GUTMAN u.McRAE,1974 u.a.).

Im Gegensatz dazu ist in zahlreichen Untersuchungen der Nierenfunktion während EKZ eine deutliche Herabsetzung der FF, entweder primär dargestellt oder aus den Angaben über GFR und RPF zu errechnen, dokumentiert. SENNING u.Mitarb. fanden 1960 bei Hunden Minderungen der FF unter 20%, die sie mit möglicherweise fehlerhaften Clearance-Bestimmungen erklärten. Vergleichbare Werte finden sich jedoch auch in den Arbeiten von REPLOGLE u.Mitarb.,1962; KAHN u.Mitarb.,1965;

PORTER u.Mitarb.,1966; LUNDBERG,1967; WETZELS u.Mitarb., 1967).

WETZELS u.Mitarb.(1967) führten den deutlichen Abfall der FF (4-15%) auf das während der EKZ applizierte Mannit zurück, das über eine Dilatation des Vas efferens einen geringeren Abfall des renalen Plasmastroms bewirken könnte.

Analysen der zu dieser Frage vorliegenden Studien ergeben aber, daß unabhängig von der Füllung der EKZ (Vollblut oder Hämodilution unterschiedlicher Art), den Perfusionsvolumina sowie den Temperaturen während der EKZ die Filtrationsfraktion auf Werte um 10% absinkt.

Mit den letztgenannten Befunden stimmen die eigenen Ergebnisse der "Normal-Versuche" gut überein: Die glomeruläre Filtration sinkt nach Übergang auf die EKZ um 30% ab, der renale Blutfluß um 20%, während beim renalen Plasmafluß keine Änderung zu erkennen ist; daraus resultiert eine Filtrationsfraktion von 10 $\pm$ 1%. Das Verhalten aller Parameter ist in der "Schock-Gruppe" tendenziell gleich.

Die Kongruenz der eigenen Daten mit den Angaben in der Literatur erscheint deswegen bemerkenswert, weil die bisher publizierten Werte des RPF ausschließlich durch indirekte Methoden (PAH-Clearance) gewonnen wurden, in der vorliegenden Arbeit hingegen auf direkten Durchblutungsmessungen basieren.

Somit stehen dem in der Regel ausgeprägten Abfall der glomerulären Filtration während der EKZ relativ geringere Minderungen des renalen Blut- und Plasmaflusses gegenüber. Da das Absinken der GFR durch eine Konstriktion der Vas afferens bedingt ist, können die weniger ausgeprägten Minderungen des RPF im wesentlichen nur mit einer Verringerung des postglomerulären Widerstandes (Dilatation des Vas efferens oder arterio-venöser Kapillaren, BALINT u.SZÖCS,1976)

erklärt werden. Funktionell bedeutet dies eine Blutumverteilung von der Nierenrinde zu tieferen Schichten.

Ähnliche Befunde wurden in den letzten Jahren von mehreren Autoren sowohl an unterschiedlichen tierexperimentellen Modellen zum akuten Nierenversagen (CIRKSENA u.Mitarb., 1971; MIGDAL u.Mitarb.,1971; BALINT u.SZÖCS,1976; OKEN, 1975) als auch durch Untersuchungen beim Menschen (REUBI u.VORBURGER,1976) erhoben.

Die Konsequenzen, die sich aus diesen Daten hinsichtlich der Genese des ANV ergeben, werden im Zusammenhang mit dem RAA-System diskutiert.

Entgegen den Feststellungen von MOGHISSI u.Mitarb.(1969), die bei Hunden während längerdauernder Perfusionen (bis zu 5 Stunden) progrediente Abnahmen von RBF, PAH-Extraktion und Sauerstoffverbrauch der Niere beobachteten, lassen die eigenen Untersuchungen im weiteren Perfusionsverlauf bis zu 12 Stunden weder weitere qualitative noch wesentliche quantitative Veränderungen erkennen. Dies könnte durch eine verbesserte Ausrüstung (Membranoxygenator statt Bubble-Oxygenator) gegenüber den 1969 von MOGHISSI u.Mitarb. durchgeführten Versuchen erklärt sein.

Im Vergleich zu der "Normal-Gruppe" weisen die Parameter der renalen Hämodynamik der "Schock-Gruppe" über die gesamte Perfusionsdauer keine prinzipiellen Abweichungen auf.

4.2.2. Funktion der Niere

Zur Charakterisierung der Nierenfunktion während EKZ werden in der Literatur im allgemeinen Urinfluß, Elektrolytausscheidung, Osmolalität, harnpflichtige Substanzen und die daraus berechneten sowie exogene Clearances herangezogen.

Während ältere Arbeiten meist eine ausgeprägte Reduktion der Urinausscheidung in der Phase der EKZ beschreiben (SENNING u.Mitarb.,1960), wird heute fast ausschließlich eine deutliche Zunahme, die durch die Hämodilution induziert sein soll, gesehen (LUNDBERG,1967; NONOYAMA u.Mitarb.,1970; HARTMANN,1971). Dementsprechend liegt die Urin-Ausscheidung in der "Normal-Gruppe" ständig über den Ausgangswerten und signifikant höher als in der "Schock-Gruppe", in der aber - nach vorübergehender Verringerung bis zur 4. Stunde - im weiteren Verlauf eine Zunahme zu verzeichnen ist.

Das Verhalten der Elektrolyte ist durch die Notwendigkeit der Azidosetherapie und Kaliumsubstitution beeinflußt (LUNDBERG,1967; HARTMANN,1971), doch erscheint die Exkretion in beiden Kollektiven insgesamt ausreichend zu sein. Auf eine Darstellung der Elektrolyt-Clearances wird verzichtet, da sie die Nierenfunktion kaum zuverlässig beschreiben (JONES u.WEIL,1971).

Im Gegensatz dazu gelten Harnstoff und Kreatinin als Leitsubstanzen für die klinische Diagnose einer Nierenfunktionseinschränkung. Der konsekutive Anstieg der Harnstoff- und Kreatininwerte im Plasma weist auf eine Funktionsminderung der Niere in der "Schock-Gruppe" hin, wenn auch diese Bewertung wegen der systematischen Beeinflussung der Messungen durch die Hämolyse (HAGEMANN,1976) relativiert werden muß. In der "Normal-Gruppe" ist eine Retention harnpflich-

tiger Substanzen nur tendenziell erkennbar.

Letztlich ist die Funktionseinbuße der Niere beim ANV durch eine Minderung bis hin zum völligen Verlust der Konzentrationsfähigkeit charakterisiert, deren Änderungen gut durch das Verhalten der Osmolaren- und der freien Wasser-Clearance beschrieben werden. Da beide Größen jeweils den aktuellen Funktionszustand reflektieren und relativ zuverlässig zu bestimmen sind, gelten sie als spezifische Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion im Schock und ihre anhaltende pathologische Veränderung als Frühzeichen eines ANV (JONES u.WEIL,1971; BAEK u. Mitarb.,1972; LANDES u.Mitarb.,1976; HOLPER u.Mitarb., 1979).

Unter diesen Gesichtspunkten ist die Nierenfunktion in der "Normal-Gruppe" bis auf eine geringe Minderung in den ersten 2 Stunden bis zum Versuchsende normal (s.Abb.12); vergleichbare Werte wurden 1967 von LUNDBERG bei klinischen Operationen mit EKZ bis zu 3 Stunden Perfusionsdauer gefunden.

Die in der "Schock-Gruppe" beobachteten Änderungen der Nierenfunktion (freie Wasser-Clearance ständig im pathologischen Bereich mit Verschlechterungstendenz) weisen auf die Entstehung einer "Schock-Niere" hin.

4.2.3. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Bereits 1945 vermutete GOORMAGHTIH aufgrund histologischer Untersuchungen des juxtaglomerulären Apparates von Patienten mit "Crush"-Syndrom eine Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems an der Genese des akuten Nierenversagens. Nach Mikropunktionsstudien von THURAU u. SCHNERMANN (1965) an der Rattenniere soll die Beteiligung im Rahmen eines lokalen Regulationsmechanismus zu sehen sein, dessen "Trigger-Signal" die tubuläre Natriumchlorid-Konzentration im Macula-densa-Segment ist. Bei Minderung der tubulären Natrium-Rückresorption durch Schädigung der Tubulusepithelien soll die steigende Natrium-Konzentration im Macula-densa-Segment über Vermittlung von Renin und Angiotensin eine konsekutive Abnahme des Glomerulumfiltrats auslösen, bis eine "tubulo-glomeruläre Balance" erreicht ist. Die dadurch eventuell resultierende Anurie soll solange bestehen bleiben, bis die regenerierten Tubulusepithelien wieder zur ausreichenden Natrium-Resorption fähig sind.

Obwohl auch dieses Modell für den pathogenetischen Ablauf des ANV nicht alle Aspekte erklärt, scheinen es die Befunde tierexperimenteller Studien zum ANV wie auch von Patienten mit ANV zu bestätigen.

Von verschiedenen Autoren wurden erhöhte Renin-Aktivitäten sowohl lokal im Bereich des juxtaglomerulären Apparates (HENRY u.Mitarb.,1968; FLAMENBAUM u.HAMBURGER,1974; WEBER u.Mitarb.,1975; THURAU u.Mitarb.,1976) wie auch systemisch angestiegene Renin- und Angiotensin-Spiegel (MASSANI u. Mitarb.,1966; KOKOT u.KUSKA,1969; SCHRÖDER u.Mitarb.,1969; HENRICH u.Mitarb.,1979) im Zusammenhang mit ANV gemessen.

GAVRAS u.Mitarb. (1971) konnten durch intravenöse Verabreichung von Angiotensin bei Ratten ein ANV auslösen; POWELL-JACKSON u.Mitarb. (1972) sowie RAUH u.Mitarb. (1975)

zeigten die Möglichkeit auf, Ratten durch passive Immunisierung gegen Angiotensin vor einem glycerol-induzierten ANV zu schützen.

Auf der anderen Seite gibt es zahlreiche Studien, die eine entscheidende Rolle des Renin-Angiotensin-Systems bei der Ausbildung des ANV in Frage stellen. 1970 kamen HOLLENBERG u. Mitarb. aufgrund von Untersuchungen von Patienten und 1971 GRANDCHAMP u. Mitarb. nach experimentellen Studien zu dem Ergebnis, das Renin-Angiotensin-System sei allein nicht in der Lage, die für das ANV typische Umverteilung des renalen Blutflusses zu bewirken. OKEN u. Mitarb.(1975) konnten durch Senkung des Renin-Gehaltes bei Ratten keine Schutzwirkung gegenüber einem glycerol-induzierten ANV erzielen. STEIN u. SORKIN (1976) sowie MITCH u. WALKER (1977) fanden, daß auch hohe zirkulierende Angiotensin-Mengen weder ein ANV auslösen müssen noch dessen Pathogenese erklären.

Die kontroversen Ansichten über die Rolle des RAA-Systems in der Genese des ANV könnten zum Teil durch die Vielzahl der unterschiedlichen experimentellen Modelle sowie die verschiedenen Untersuchungszeitpunkte und -intervalle erklärt sein. Weiterhin wird diskutiert, daß nicht ein pathophysiologischer Mechanismus während aller Phasen des ANV wirksam sein muß (FLAMENBAUM u.Mitarb.,1976; STEIN u. FADEM,1978).

Die Unsicherheiten, Widersprüche und offenen Fragen wurden geschildert, um zu erläutern, daß es nicht Ziel der eigenen Untersuchungen sein kann, im Sinne von nephrologischer Grundlagenforschung die Pathogenese des ANV aufzuklären, sondern während EKZ unter klinikähnlichen Bedingungen den Funktionszustand der Niere und simultan das Verhalten des RAA-Systems zu beschreiben. Vor diesem Hintergrund

werden die spärlichen Untersuchungen des RAA-Systems während EKZ im Schrifttum mit den eigenen Ergebnissen verglichen.

Ausgehend von unterschiedlichen Fragestellungen fanden SCHRÖDER u. Mitarb. (1969), FAVRE u. Mitarb. (1974) sowie TAYLOR u. Mitarb. (1977) zum Teil erhebliche Aktivierungen des RAA-Systems, die 4 - 24 Stunden nach Perfusionsende wieder abgeklungen waren; es wurde kein Nierenversagen beobachtet.

Die Ergebnisse von TAYLOR u. Mitarb. sind gut mit den eigenen vergleichbar, da ihnen ähnliche Perfusionsbedingungen zugrunde liegen (pulsloser, normothermer totaler Bypass; Hämodilution mit Ringer-Laktat); die durchschnittliche Perfusionsdauer lag bei 83 Minuten.

Die Angiotensin-Spiegel stiegen von Normwerten im Laufe der Zugangsoperation langsam und während der EKZ steil bis auf Höchstwerte von 170 $\pm$ 33 pg/ml an, um dann sukzessive abzufallen.

Der Verlauf deckt sich mit den eigenen Beobachtungen, doch überrascht die Höhe der Werte, die deutlich über denen der eigenen "Schock-Gruppe" liegen; dies könnte am ehesten methodisch oder durch die Art der Narkose bedingt sein.

Da die Höchstwerte bei TAYLOR u.Mitarb. mit dem Bypass-Ende zusammenfallen, kann diese Studie über den Einfluß der Perfusionsdauer keine Auskunft geben. Bei den eigenen Ergebnissen (s.Abb.13) fällt schon vor Anschluß an die EKZ eine deutliche Aktivierung des RAA-Systems in beiden Gruppen auf, besonders ausgeprägt in der "Schock-Gruppe". Bereits nach der 1. Stunde Bypass ist beim Angiotensin und ab der 2. Stunde beim Renin ein progredienter Abfall erkennbar. Entsprechend der zeitlich versetzten Aktivierung

steigt das Aldosteron kontinuierlich an.

Sowohl die von TAYLOR u. Mitarb. mitgeteilten Ergebnisse, wie die eigenen Daten zeigen, daß die wesentliche Aktivierung von Renin und Angiotensin, die Folge einer Hypovolämie im Bereich des Vas afferens des Nephrons ist (KNOCHEL u.WHITE,1973; ALBRECHT u.Mitarb.,1979), bereits in der Vorbereitungsphase einsetzt und etwa bis zur 2. Perfusionsstunde anhält.

Eine prolongierte Perfusion über diesen Zeitraum hinaus scheint sich allenfalls auf das Aldosteron auszuwirken, doch kann aufgrund der vorliegenden Daten nicht differenziert werden, ob der kontinuierliche Anstieg des Aldosterons ausschließlich Folge der anfänglichen Renin-Angiotensin-Aktivierung oder zusätzlich der Dauer der Perfusion ist. Der Aldosteronismus im Zusammenhang mit der EKZ ist wiederholt beschrieben (u.a. GLEICHMANN u. Mitarb.,1967; HOFFMEISTER,1968); er wird nicht weiter diskutiert, da außer der Natriumretention in der Akut-Phase keine wesentlichen Auswirkungen beobachtet wurden.

Die Auswirkung der beobachteten Änderungen des RAA-Systems auf die gleichzeitig gemessene renale Hämodynamik ist schwer zu interpretieren.

Der eigentliche "gefäßaktive" Teil dieses Systems ist das Angiotensin. Zirkulierendes Angiotensin bewirkt Anstiege sowohl der prä- wie auch der postglomerulären Widerstände, geringe Veränderungen des Glomerulum-Filtrats und einen Anstieg der Filtrationsfraktion (DEEN u.Mitarb.,1974).

Die eigenen Messungen zeigen aber in der Phase der höchsten Angiotensin-Spiegel, wie auch später, in beiden Gruppen eine überwiegend präglomeruläre Vasokonstriktion und postglomeruläre Vasodilatation, einen deutlichen Abfall der glomerulären Filtration sowie der Filtrationsfraktion.

Bei allen Tieren der "Schock-Gruppe", die die höchsten Angiotensin-Spiegel aufweist, entwickelte sich, biochemisch und morphologisch nachgewiesen, ein akutes Nierenversagen. An dessen Genese kann, nach dem Verhalten der globalen renalen Hämodynamik, das Angiotensin nicht wesentlich beteiligt gewesen sein. Vergleichbare Befunde wurden 1976 von BALINT u. SZÖCS sowie ARENDSHORST u.Mitarb. aufgrund von Studien der renalen Hämodynamik von Ratte und Hund während Ischämie mitgeteilt.

Basierend auf diesen Befunden darf für die eigenen Untersuchungen gefolgert werden, daß die Anstiege der Plasma-Renin- und -Angiotensin-Aktivitäten nur als Resultat der anfänglichen Stress-Situation (Narkose, Zugangsoperation, Hypovolämie, Bypass-Beginn) anzusehen sind. Demzufolge stünde sehr wahrscheinlich das zirkulierende Angiotensin in keinem Zusammenhang mit der Ausbildung des akuten Nierenversagens (REUBI u.VORBURGER,1976).

Da akute Nierenversagen nur bei den Tieren auftraten, die sich bereits vor Perfusionsbeginn im Schock befanden, erscheint die Schlußfolgerung zulässig, daß die extrakorporale Zirkulation unter den geschilderten Versuchsbedingungen und bei gesunden Organismen zwar zu einer deutlichen Änderung der renalen Hämodynamik führt; diese Veränderungen bleiben jedoch über eine Perfusionsdauer von sechs bis zwölf Stunden, die deutlich über der klinisch üblichen liegt, konstant und bewirken keine signifikante Einschränkung spezifischer Nierenfunktionen. Für das Auftreten des postoperativen akuten Nierenversagens erscheint demnach die Länge des unkomplizierten kardiopulmonalen Bypass' weniger bedeutsam zu sein. Neben der Tatsache, daß eine verlängerte klinische EKZ eine kritische Situation reflektiert, sind offensichtlich prä- und postoperative Faktoren entscheidend für die Ausbildung eines ANV.

4.2.4. Histologie der Niere

Die lichtmikroskopischen histologischen Untersuchungen der Nieren erfolgten nicht als grundsätzliche pathologisch-anatomische Studien zum akuten Nierenversagen, sondern als routinemäßige Kontrolle und Ergänzung der hämodynamischen und biochemischen Parameter zum Verhalten der Nierenfunktion.

Wie die Befunde demonstrieren (s.Tab.1) ist das Nierenparenchym optimal erhalten und weist (bis auf zwei Ausnahmen) keinerlei Ischämiezeichen auf, während sich bei den Tieren der "Schock-Gruppe" die für ein ANV typischen Veränderungen (BOHLE u.Mitarb.,1970; SCHUBERT,1971; BOHLE u.Mitarb.,1976; ZOLLINGER u.MIHATSCH,1977) finden.

Somit besteht zwischen den funktionellen und morphologischen Veränderungen eine gute Übereinstimmung, die eine Interpretation der gefundenen hämodynamischen, biochemischen und hormonalen Befunde ermöglicht.

5. Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Nach klinischen Erfahrungen treten im Zusammenhang mit der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation häufiger postoperative Nierenversagen auf, als dies sonst in der Chirurgie zu beobachten ist; außerdem scheint die Frequenz des ANV mit der Länge der Perfusionsdauer zu korrelieren. Bezüglich der Genese dieses zirkulatorisch ausgelösten ANV wird dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine wesentliche Bedeutung zugesprochen.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend und unter der Vorstellung, daß der unphysiologische extrakorporale Kreislauf eine "kontrollierte Schock-Situation" bewirkt, wurden bei 23 erwachsenen, weiblichen Schafen 6 - 12 stündige, normotherme, nicht-pulsatile Perfusionen mit Hämodilution und Bedingungen des totalen kardiopulmonalen Bypass (Perfusionsvolumina von 100 ml/min x kg Körpergewicht) mit einem Spiral-Membranoxygenator (KOLOBOW) durchgeführt. Außer den notwendigen Narkotika, Antikoagulantien, Flüssigkeits- und Elektrolyt-Zufuhr sowie der erforderlichen Azidosetherapie kamen keine Pharmaka zur Anwendung, desgleichen kein Fremdblut.

Die Experimente hatten das Ziel, durch simultane Messung hämodynamischer, biochemischer und hormonaler Parameter detailliert die Änderungen der Nierenfunktion während prolongierter EKZ im Sinne einer Gewinnung von Basisdaten zu erfassen. Insbesondere sollten die Auswirkung der Dauer der Perfusion als möglicher "intraoperativer Faktor" bei der Entstehung des postoperativen ANV sowie das Verhalten und der Einfluß des RAA-Systems analysiert

werden. Zusätzlich sollte anhand von Versuchen, bei denen bereits vor Perfusionsbeginn ein Schock bestand, die Bedeutung präoperativer Minderung der Nierenfunktion geprüft werden.

Im einzelnen wurden neben allgemeinen Kontrollen (Säure-Basen-Haushalt, Hämoglobin, Laktat, Sauerstoffverbrauch) folgende Parameter untersucht bzw. errechnet:

1. Hämodynamik: arterieller und zentralvenöser Mitteldruck; Herzfrequenz; Kreislaufminutenvolumen; Ganzkörper- und renaler Gefäßwiderstand, Nierendurchblutung.
2. Nierenfunktion: Urinfluß; harnpflichtige Substanzen; Elektrolyte; Osmolalität; endogene Kreatinin-, Osmolare- und freie Wasser-Clearance.
3. Hormone: Renin; Angiotensin II; Aldosteron.
4. Morphologie: lichtmikroskopische Histologie der Nieren.

14 Versuche, davon 12 mit 6 Stunden und 2 mit 12 Stunden Perfusionsdauer, verliefen störungsfrei; sie wurden zu einer Gruppe "Normal-Versuche" zusammengefaßt.

Bei 9 Tieren kam es vor Anschluß an die EKZ während der transperitonealen Freilegung der Nierengefäße zu Schockzuständen infolge relativer Hypovolämie. Diese Tiere (Perfusionsdauer bei sieben 6, bei einem 10, bei einem 12 Stunden) wurden zusammengefaßt zu einer Gruppe "Schock-Versuche", und die bei ihnen gemessenen Werte denjenigen der "Normal-Versuche" gegenübergestellt.

Die wesentlichen Ergebnisse sind:

1. Die 14 Versuche der "Normal-Gruppe" sind ausweislich aller gemessener Größen tatsächlich normal verlaufen; die histologischen Untersuchungen zeigten normales

Nierenparenchym. Dagegen weisen alle Nieren der Tiere der "Schock-Gruppe" deutliche morphologische Zeichen des ANV auf. Der Perfusionsverlauf bei diesen Tieren verlief ohne wesentliche Unterschiede gegenüber der "Normal-Gruppe".

2. Bei allen Versuchen sind - unabhängig von der Ausgangssituation - mit dem Beginn der EKZ Veränderungen der renalen Hämodynamik nachweisbar, in beiden Gruppen gleich gerichtet und in der gleichen Größenordnung. Die glomeruläre Filtration sinkt um 30% und der renale Blutfluß um 20%, während der renale Plasmafluß im wesentlichen unverändert bleibt; daraus resultiert in der "Normal-Gruppe" ein Abfall der Filtrationsfraktion von 17 $\pm$ 3 auf 10 $\pm$ 1 % und in der "Schock-Gruppe" von 8 $\pm$ 3 auf 5 $\pm$ 2 %.

3. Im weiteren Perfusionsverlauf tritt keine wesentliche zusätzliche Änderung dieser Größen ein.

4. Während der Urinfluß quantitativ in beiden Gruppen ausreichend erscheint, bestehen deutliche Unterschiede der Qualität der Nierenfunktion, gemessen an der Osmolaren- und freien Wasser-Clearance. Danach ist die Nierenfunktion in der "Normal-Gruppe" bis auf eine kurze Phase zu Perfusionsbeginn normal, in der "Schock-Gruppe" aber ständig erheblich gestört mit Verschlechterungstendenz.

5. Ausgehend von Normalwerten steigen die Plasma-Spiegel des Renin bis zur zweiten, die des Angiotensin II bis zur ersten Perfusionsstunde deutlich an und zeigen im weiteren Verlauf Normalisierungstendenz. Die Höchstwerte für Renin liegen bei 4,9 $\pm$ 0,5 ("Normal-Gruppe") bzw. 6,9 $\pm$ 1,7 ("Schock-Gruppe") ng/ml x h, die für Angiotensin II bei 46 $\pm$ 16 bzw. 150 $\pm$ 32 pg/ml. Die Aldosteron-Spiegel erhöhen sich kontinuierlich und betragen

nach 12 Stunden 307 $\pm$ 120 bzw. 736 pg/ml.

Aus diesen Ergebnissen können, unter Hinweis auf die definierte Versuchsanordnung, nächstehende Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Unter dem Einfluß der EKZ kommt es unabhängig von der Ausgangssituation zu ausgeprägten Änderungen der renalen Hämodynamik, die im wesentlichen in einer Zunahme des präglomerulären und einer Abnahme des postglomerulären Widerstandes bestehen, so daß der renale Plasmafluß nur wenig alteriert ist. Im Beobachtungszeitraum treten keine weiteren Veränderungen ein.
2. Die Aktivierung von Renin und Angiotensin II ist nur kurzfristig; sie scheint eher durch den anfänglichen Stress (Narkose, Operation, Perfusionsbeginn), nicht durch die Dauer der Perfusion bedingt zu sein. Die Änderungen der renalen Hämodynamik können nicht durch einen direkten Einfluß des RAA-Systems erklärt werden. Daher scheint ein direkter Zusammenhang zwischen zirkulierendem Angiotensin II und der Ausbildung eines ANV fraglich.
3. Akute Nierenversagen traten nur bei den Tieren auf, die sich bereits präoperativ im Schock befanden. Somit darf gefolgert werden, daß die EKZ an sich und auch die Dauer der Perfusion, trotz der gefundenen Einwirkung auf die renale Hämodynamik, für die Initiierung eines ANV weniger bedeutsam sind als operationstechnische sowie prä- und postoperative Faktoren.

6. Abkürzungen

ANV	Akutes Nierenversagen
$AVDO_2$	Arterio-venöse Sauerstoff-Differenz
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
FF	Filtrationsfraktion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HE	Hämotoxylin-Eosin
HKt	Hämatokrit
KG	Körpergewicht
PAH	p-Aminohippursäure
RAA	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF	Renaler Blutfluß
RPF	Renaler Plasmafluß
SEM	Standardabweichung vom Mittelwert

7. Literaturverzeichnis

1. Abdelhamid, S. — Clearance-Verfahren. Med.Welt 30 (1979) 217

2. Abel, R.M., M.J. Buckley, W.G. Austen, G.O. Barnett, C.H. Beck, J.E. Fischer — Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 71 (1976) 323

3. Albert, J.P., R. Wronski, F. Jentzen, F. Hartmann — Plasmaaldosteron und Elektrolyte beim primären und sekundären Hyperaldosteronismus. Med.Klin. 74 (1979) 1315

4. Albrecht, K.F. — Hämodynamik der Niere bei extrakorporaler Zirkulation in Normothermie und Hypothermie um 10° C. Bruns' Beitr.klin.Chir. 206 (1963) 123

5. Arendshorst, W.J., W.F. Finn, C.W. Gottschalk — Micropuncture study of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat. Kidney Int. 10 (1976) 100

6. Aukland, K., M. Wolgast — Effect of Hemorrhage and Retransfusion on Intrarenal Distribution of Blood Flow in Dogs. J.Clin.Invest. 47 (1968) 488

7. Baek, S.M., R.S. Brown, W.C. Schoemaker — Early Prediction of Acute Renal Failure and Recovery. Ann.Surg. 178 (1973) 606

8. Balint, P., Szöcs, E. — Intrarenal hemodynamics following temporary occlusion of the renal artery in the dog. Kidney Int. 10 (1976) 128

9. Barcenas, C.G., P. Jones, S. Solomon, R. van Reet, D.A. Cooley
Cardiogenic Acute Renal Failure (CARF) Following Open-Heart Surgery
Bull.Texas Heart Inst. 6 (1979) 298

10. Bartlett, R.M., A.B. Gazzaniga, S.W. Fong, N.E. Burns
Prolonged extracorporeal cardio-pulmonary support in man
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 68 (1974) 918

11. Beall, A.C., D.A. Cooley, G.C. Morris,Jr., J.H. Moyer
Effect of Total Cardiac By-pass on Renal Hemodynamics and Water and Electrolyte Excretion in Man
Ann.Surg. 146 (1957) 190

12. Bernhard, W.F., S.E. Caroll, H.F. Schwarz, R.E. Gross
Metabolic alterations associated with profound hypothermia and extracorporeal circulation in the dog and man
J.Thorac.Surg. 42 (1961) 793

13. Bernstein, E.F., A.R. Castaneda, P.L. Blackshear, R.L. Varco
Prolonged mechanical circulatory support: Analysis of certain physical and physiologic considerations
Surgery 57 (1965) 103

14. Blunt, M.H.
The Blood of Sheep
Springer,Berlin-Heidelberg-New York 1975

15. Bohle, A., H.H. Edel, H. Fischbach, U. Helmchen, D. Meyer, P. Reifferscheid
Über Beziehungen zwischen Struktur und Funktion der Niere beim akuten Nierenversagen
In : Intensivtherapie beim akuten Nierenversagen
Hrsgb.: E. Buchborn, O. Heidenreich
Springer,Berlin-Heidelberg-New York 1970, S.19

16. Bohle, A., J. Jahnecke, D. Meyer, G.E. Schubert
Morphology of acute renal failure: Comparative data from biopsy and autopsy
Kidney Int. 10 (1976) 9

17. Bohle, A., K. Thurau — Funktion und Morphologie der Niere im akuten Nierenversagen
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.
80 (1974) 565

18. Brown, J.J., R.I. Gleadle, D.H. Lawson, A.F. Lever, A.L. Linton, R.F. MacAdam, E. Prentice, J.I.S. Robertson, M. Tree — Renin and acute renal failure: Studies in man
Br.med.J
1 (1970) 253

19. Brunner, L., B.Heisig, F.Scheler, K.Stapenhorst, D.Tauschke, C.Baumgarten, H.E.Hoffmeister, P.G.Kirchhoff, H.Rastan, D.Regensburger, R.Stunkat, R.de Vivie, J.Koncz — Die Ursachen des akuten Nierenversagens nach Herz-Lungen-Maschinen-Operationen
Thoraxchirurgie
20 (1972) 26

20. Buchborn, E. — Akutes Nierenversagen
In : Klinische Pathophysiologie
Hrsgb.: W. Siegenthaler
Thieme, Stuttgart 1970, S.784

21. Busse, K., W. Schwarzhaupt — Die Zwei-Stunden-Kreatinin-Clearance als einfache Nierenfunktionsprüfung in der Praxis
Helv.chir.Acta
40 (1973) 485

22. Cirksena, W.J., H.I. Keller, G. Bernier, P.E. Teschan — Pathogenetic Studies in a Model of Pigment Nephropathy in the Rat
In : Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens
Hrsgb.: U. Gessler, K. Schröder, H. Weidinger
Thieme, Stuttgart 1971, S.105

23. Connolly, J.E., S.L. Kountz, J.M. Guernsey, E.A. Stemmer
Acidosis As A Cause Of Renal Shutdown During Extracorporeal Circulation: Its Correction By The Use Of THAM
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 46 (1963) 680

24. Dalton, M.L., E.C. Mosley, K.E. Woodward, T.G. Barila
The Effect of Pulsatile Flow on Renal Blood Flow During Extracorporeal Circulation
JSR 5 (1965) 127

25. Deen, W.M., B.D. Meyers, J.L. Troy, B.M. Brenner
Effects of vasoactive substances on the preglomerular, glomerular, and postglomerular microcirculation
Kidney Int. 6 (1974) 35

26. Dietzmann, R.H., R.A. Ersek, C.W. Lillehei, A.R. Castaneda, R.C. Lillehei
Low output syndrome. Recognition and treatment
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 57 (1969) 138

27. Doberneck, R.C., M.P. Reiser, C.W. Lillehei
Acute Renal Failure After Open-Heart Surgery Utilizing Extracorporeal Circulation and Total Body Perfusion
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 43 (1962) 441

28. Dunn, J., M.M. Kirsh, J. Harness, M. Carroll, J. Straker, H. Sloan
Hemodynamic, metabolic, and hematologic effects of pulsatile cardiopulmonary bypass
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 68 (1974) 138

29. Effler, D.B., W.J. Kolff, L.K. Groves
Complications Peculiar To Open Heart Surgery
Surgery 45 (1959) 149

30. Eigler, F.W., K.L. Immel, K.F. Albrecht, K. Bonhoeffer
Experimentelle Untersuchung am Hund über das Verhalten der Nierenfunktion bei Thorakotomie und extrakorporaler Zirkulation in Normothermie
Langenbeck's Arch.klin.Chir. 302 (1963) 128

31. Favre, L., M.B. Vallotton, A.F. Muller — Relationship between Plasma Concentrations of Angiotensin I, Angiotensin II and Plasma Renin Activity during Cardio-Pulmonary Bypass in Man

Europ.J.clin.Invest. 4 (1974) 135

32. Flamenbaum, W. — Pathophysiology of Acute Renal Failure

Arch.Intern.Med. 131 (1973) 911

33. Flamenbaum, W., R.J. Hamburger — The role of the renin angiotensin system (RAS) in the initiating phase of uranyl nitrate induced acute renal failure in the rat

In: Abs.Am.Soc.Nephrol. 7th annual meeting Washington, D.C.,1974 p.27

34. Flamenbaum, W., R.J. Hamburger, M.L. Huddleston, J. Kaufman, J.S. McNell, J.H. Schwartz, R. Nagle — The initiation phase of experimental acute renal failure: An evaluation of uranyl nitrate-induced acute renal failure in the rat.

Kidney Int. 10 (1976) 115

35. Freeman, R.H., J.O. Davis, S.J. Vitale, J.A. Johnson — Intrarenal Role of Angiotensin II

Circ.Res. 32 (1973) 692

36. Galletti, P.M., G.A. Brecher — Heart-Lung Bypass

Grune & Stratton, New York, 1962

37. Gavras, H., J.J. Brown, A.F. Lever, R.F. MacAdam — Acute Renal Failure, Tubular Necrosis, and Myocardial Infarction Induced in the Rabbit by Intravenous Angiotensin II

The Lancet II (1971) 19

38. German, J.C., G.S. Chalmers, J. Hirai, N.D. Mukherjee, A. Wakabayashi, J.E. Connolly — Comparison of Nonpulsatile and Pulsatile Extracorporeal Circulation on Renal Tissue Perfusion

Chest 61 (1972) 65

39. Gleichmann, U., W. Bircks, B. Bostroem, H. Kreuzer
Untersuchungen über den Einfluß der Aldosteron-Antagonisten Aldadiene-Kalium auf den sekundären Aldosteronismus nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine
Arzneim.-Forsch.
17 (1967) 741

40. Goodman, T.A., D.F. Gerard, E.F. Bernstein, R.B. Dilley
The effects of pulseless perfusion on the distribution of renal cortical blood flow and on renin release
Surgery
80 (1976) 31

41. Goormaghtigh, N.
Vascular and circulatory changes in renal cortex in the anuric crush syndrome
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.
59 (1945) 303

42. Grandchamp, A. R. Veyrat, E. Rosset, J.R. Scherrer, B. Truniger
Relationship between Renin and Intrarenal Hemodynamics in Hemorrhagic Hypotension
J.Clin.Invest.
50 (1971) 970

43. Guder, W.G., U. Schmidt
Substrate and oxygen dependence of renal metabolism
Kidney Int.
10 (1976) 32

44. Günther, H., G. Aumüller, S. Kunke, P. Vaupel, G. Thews
Die Sauerstoffversorgung der Niere
I. Verteilung der O_2-Drucke in der Rattenniere unter Normbedingungen
Res.exp.Med.
163 (1974) 251

45. Gutman, R.A., R.L. McRae
Renal intracortical Blood Flow Distribution, Function, and Sodium Excretion in Unanesthetized Dogs following Vena Caval Ligation
Circ.Res.
36 (1975) 216

46. Guyton, A.C. C.E. Jones, T.G. Coleman
Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation
W.B. Saunders C. 1973
Philadelphia-London-Toronto, p.12

47. Haber, E., T. Koerner, L.B. Page, B. Kliman, A. Purnode — Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin. J.clin.Endocr. 29 (1969) 1349

48. Hagemann, P. — Kreatinin in den Erythrozyten. Möglicher Einfluß auf die Kreatininbestimmung im Plasma. Schweiz.med.Wschr. 106 (1976) 1514

49. Hartmann, V. — Veränderungen im Kaliumhaushalt während und nach extrakorporalem Kreislauf. Z.prakt.Anästhes. 1 (1971) 22

50. Hayes, J.M., J.M.B. O'Connell, L.Stegel, F.H. Pryce, G.E. Schreiner — Renal renin and renin release in acute renal failure in the rat. Fed.Proc. 27 (1968) 629

51. Henrich, W.L., R.W. Schrier, T. Berl — Mechanisms of Renin Secretion during Hemorrhage in the Dog. J.Clin.Invest. 64 (1979) 1

52. Henry, L.N., C.E. Lane, M. Kashgarian — Micropuncture Studies of the Pathophysiology of Acute Renal Failure in the Rat. Lab. Invest. 19 (1968) 309

53. Hilbermann, M., B.D. Myers, B.J. Carrie, G. Derby, R.L. Jamison, E.B. Stinson — Acute renal failure following cardiac surgery. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 77 (1979) 880

54. Hill, J.D., J.L. Ratliff, R.J. Fallat, H.J. Tucker, M. Lamy, H.P. Dietrich, F. Gerbode — Prognostic factors in the treatment of acute respiratory insufficiency with long term extracorporeal oxygenation. J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 68 (1974) 905

55. Hoffmeister, H.E.	Über die Wirkung von Aldadiene-Kalium in der Herz- und Gefäßchirurgie In : Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes Hrsgb.: E. Bücherl, F. Krück, W. Leppla, F. Scheler Schattauer, Stuttgart-New York, 1963 S. 241
56. Hollenberg, N.K., D.F. Adams, D.E. Oken, H.I. Abrams, J.P. Merrill	Acute Renal Failure Due To Nephrotoxins New Engl.J.Med. 282 (1970) 1329
57. Holper, K., E. Struck, F. Sebening	The Diagnosis of Acute Renal Failure (ARF) Following Cardiac Surgery with Cardio-Pulmonary Bypass Thorac.cardiovasc.Surgeon 27 (1979) 231
58. Jahrmärker, H., R. Rackwitz, M. Haider	Azidose und Alkalose in der Intensivmedizin Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie Thieme, Stuttgart, 1977, S. 158
59. Jones, L.W., M.H. Weil	Water, Creatinine and Sodium Excretion Following Circulatory Shock with Renal Failure Amer.J.Med. 51 (1971) 314
60. Johnston, P.A., D.B. Bernard, J.F. Donohoe, N.S. Perrin, N.G. Levinsky	Effect of Volume Expansion on Hemodynamics of the Hypoperfused Rat Kidney J.Clin.Invest. 64 (1979) 550
61. Jontz, J., G. Bounous, J. Heimburger, S. Teramoto, H.B. Shumacker, M. Onnis	Renal And Portal Blood Flow Under Normothermic And Hypothermic Conditions During Extracorporeal Circulation J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 39 (1960) 781

62. Kahn, D.R., J.C. Cerny, R.W.S. Lee, H. Sloan — The effect of dextran and mannitol on renal function during open heart surgery
Surgery
57 (1965) 676

63. Kioschos, J.M., H.A. Saltzman, H.K. Thompson, Jr., N.E. Myers, R.E. Whalen, H.D. McIntosh — The Effect of Hyperbarie Oxygenation Upon Renal Hemodynamics
Amer.J.Med.Sc.
260 (1970) 270

64. Klenk, H.-O., R. Guarnaccia, W. Mindt — Stat Assay Of Lactate - A New Clinical Tool -
Hoffmann-La Roche, Basel, 1976

65. Knochel, J.P., M.G. White — The Role of Aldosterone in Renal Physiology
Arch.Intern.Med.
131 (1973) 876

66. Kokot, F., J. Kuska — Plasma renin activity in acute renal insufficiency
Nephron
6 (1969) 115

67. Kolobow, T., E.W. Stool, K.L. Sacks, G.G. Vurek — Extended term (to 16 days) partial extracorporeal blood gas exchange with the spiral membrane lung in anesthetized lambs
Trans.Amer.Soc.Artif.Int.Organs
17 (1971) 350

68. Kragenings, I., R. Rackwitz — Bestimmung von Laktat nach enzymatisch-elektro-chemischem Prinzip
Ärztl.Lab.
23 (1977) 549

69. Krian, A. — Incidence, prevention and treatment of acute renal failure following cardiopulmonary bypass
In : Anesthesia for Open-heart-Surgery, Vol.14
Hrsgb.: V. Wiechmann
Little, Brown and Co., Boston, 1976, p. 87

70. Krian, A., W. Bircks, E. Wetzels — Das akute Nierenversagen nach Operationen am Herzen und an den großen thorakalen Gefäßen
Thoraxchirurgie
20 (1972) 199

71. Krian, A., P. Rumpf, L. Zumfelde, B. Grabensee, Th. Königshausen — Probleme der Dialysetherapie beim postoperativen akuten Nierenversagen
Intensivmed.
13 (1976) 277

72. Krian, A., B. Grabensee, R. Körfer, P. Rumpf, D. Wittenhagen, L. Zumfelde, W. Bircks — Erfahrungen in der Therapie des akuten Nierenversagens nach kardiovaskulären Operationen
Thoraxchirurgie
23 (1975) 403

73. Küppers, H., K. Wiesen, E. Schnurr — Determination of plasma angiotensin II concentration: reliability of a practical method for clinical purpose
Clin.Chim.Acta
71 (1976) 469

74. Landes, R., R.C. Lillehei, W.G. Lindsay, D.M. Nicoloff — Free-water Clearance and the Early Recognition of Acute Renal Insufficiency after Cardiopulmonary Bypass
Ann.Thor.Surg.
22 (1976) 41

75. Levinsky, N.G., E.A. Alexander — Acute renal failure
In : The Kidney
Hrsgb.: B.M. Brenner, F.C. Rector, W.B. Saunders
Co. Philadelphia-London-Toronto, 1976, p. 806

76. Lillehei, R.C. — Diskussionsbeitrag
Surgery
56 (1964) 247

77. Lillehei, R.C., J.K. Longerbeam, J.H. Bloch, W.G. Manax — The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations
Ann.Surg.
160 (1964) 682

78. Lundberg, S.
Renal Function During Anaesthesia And Open-Heart Surgery In Man
Acta anaest.Scand. Suppl.XXVII (1967) 1

79. Massani, Z.M., S. Finkielman, M. Worcel, A. Agrest, A.C. Paladini
Angiotensin blood levels in hypertensive and nonhypertensive diseases
Clin.Sci. 30 (1966) 473

80. Migdal, S., E.A. Alexander, J. Bruns, A.L. Riley, N.G. Levinsky
Effect of Hemodilution on the Distribution of Renal Blood Flow
Circ.Res. 36 (1975) 71

81. Mitch, W., E. Walker
Plasma renin and angiotensin II in acute renal failure
Lancet II (1977) 328

82. Moghissi, K., E.S. Machell, K.A. Munday
Changes in Renal Blood Flow and PAH Extraction During Extracorporeal Circulation of Short and Long Duration
Cardiovasc.Res. 3 (1969) 37

83. Morris, G.C., R.R. Witt, D.A. Cooley, J.H. Moyer, M.E. DeBakey
Alterations in Renal Hemodynamics During Controlled Extracorporeal Circulation In The Surgical Treatment Of Aortic Aneurysm
J.Thoracic.Surg. 34 (1957) 590

84. Moyer, J.H., L. Greenfield, C. Heider C. Handley
Hypothermia II.: The effect of agents which depress the sympathetic nervous system on the hypothermic induction time and on renal functional alterations due to hypothermia
Ann.Surg. 146 (1957) 12

85. Mukherjee, N.D., A.V. Beran, J. Hirai, A. Wakabayashi, D.R. Sperling, W.F. Taylor, J.E. Connolly
In Vivo Determination of Renal Tissue Oxygenation During Pulsatile and Nonpulsatile Left Heart Bypass
Ann.Thorac.Surg. 15 (1973) 354

86. Nonoyama, A., H. Katsuda, M. Nakahashj, S. Uchiyama, S. Kubo, T. Kagawa
Studies on the massive administration of corticosteroid during open heart surgery. Its effect to renal function
Jap.Circ.J.
34 (1970) 711

87. Norman, J.C.
Renal Complications of Cardiopulmonary Bypass
Dis.Chest.
54 (1968) 50

88. Oken, D.E.
Local mechanisms in the pathogenesis of acute renal failure
Kidney Int.
10 (1976) 94

89. Oken, D.E., C.W. Mende, I. Taraba, W. Flamenbaum
Resistance to Acute Renal Failure Afforded by Prior Renal Failure: Examination of the Role of Renal Renin Content
Nephron
15 (1975) 131

90. Peirce, E.C.
Extracorporeal Circulation For Open-Heart Surgery
Ch.C. Thomas, Springfield, Illinois, 1969

91. Porter, G.A., F.E. Kloster, R.J. Herr, A. Starr, H.E. Griswold, J. Kimsey, H. Lenertz
Relationship Between Alterations in Renal Hemodynamics During Cardiopulmonary Bypass and Postoperative Renal Function
Circulation
34 (1966) 1005

92. Powell-Jackson, J.D. J.J. Brown, A.F. Lever, J. MacGregor, R.F. MacAdam, D.M. Titterington, J.I.S. Robertson, M.A. Waite
Protection Against Acute Renal Failure In Rats By Passive Immunisation Against Angiotensin II
The Lancet
I (1972) 774

93. Rauh, W., P. Oster, R. Dietz, F. Gross
The renin-angiotensin system in acute renal failure of rats
Clin.Sc.Mol.Med.
48 (1975) 467

94. Replogle, R.L., R.C. Gross
Renal Function during Extracorporeal Circulation
JSR
I (1961) 91

95. Replogle, R.L., M. Levy, R.A. DeWall, R.C. Lillehei
Catecholamine And Serotonin Response To Cardiopulmonary Bypass
J.Thorac.Cardiovas.Surg.
44 (1962) 638

96. Reubi, F.
Nierenkrankheiten
Huber
Bern-Stuttgart-Wien, 1970

97. Reubi, F.C. C. Vorburger
Renal hemodynamics in acute renal failure after shock in man
Kidney Int.
10 (1976) 137

98. Ringler, W., U. Gleichmann
Metabolische Acidose während der extrakorporalen Zirkulation
Langenbeck's Arch.klin.Chir.
298 (1961) 818

99. Rosen, S.M.
Effects of Anaesthesia and Surgery on Renal Haemodynamics
Brit.J.Anaesth.
44 (1972) 252

100. Schnurr, E.
Der Einfluß der Hämodialyse auf die Plasma Aldosteron Konzentration
Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf, 1976

101. Schröder, E., W. Herms, E. Wetzels, Th. Dume, B. Grabensee
Plasma-Renin bei akuter und chronischer Niereninsuffizienz und Hämodialyse
Dtsch.med.Wschr.
94 (1969) 2262

102. Schubert, G.E.
Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens
In : Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens
Hrsgb.: U.Gessler, K.Schröder, H.Weidinger
Thieme, Stuttgart, 1971, S. 50

103. Schulte, H.D. — Hämolyse in der Herz-Lungen-Maschine
Habilitationsschrift
Düsseldorf, 1971

104. Shepard, R.B.
J.W. Kirklin — Relation of pulsatile flow to oxygen consumption and other variables during cardiopulmonary bypass
J.Thorac.Cardiovasc.Surg.
<u>58</u> (1969) 694

105. Senning, A.,
J. Andres,
P. Bornstein,
B. Norberg,
M.N. Andersen — Renal Function During Extracorporeal Circulation At High And Low Flow Rates: Experimental Studies in Dogs
Ann.Surg.
<u>151</u> (1960) 63

106. Sieberth, H.-G.,
J. Freiberg,
G. Heinze,
G. Kostack,
F.R. Quiring,
E. Schäfer — Der Einfluß nicht renaler Organfunktionsstörungen auf die Überlebenschancen bei akutem Nierenversagen
Intensivmed.
<u>12</u> (1975) 195

107. Stein, J.H.,
S.Z. Fadem — The Renal Circulation
J.A.M.A.
<u>239</u> (1978) 1308

108. Stein, J.H.,
M.I. Sorkin — Pathophysiology of a vasomotor and nephrotoxic model of acute renal failure in the dog
Kidney Int.
<u>10</u> (1976) 86

109. Stott, R.B.,
J.S. Cameron,
C.S. Ogg,
M. Bewick — Why the persistently high mortality in acute renal failure?
Lancet
I (1972) 75

110. Sturm, A.jr. — Das Verhalten der Katecholamine bei Operationen mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs
Klin.Wschr.
<u>41</u> (1963) 215

111. Schwartz, S.J., J.A. DeWeese, F.N. Niguadula, P.V. Gabel, E.B. Mahoney
Tissue oxygen "tension" at various flow rates of extracorporeal circulation
S.Forum
9 (1959) 151

112. Taylor, K.M., I.J. Morton, J.J. Brown, W.H. Bain, P.K. Caves
Hypertension and the renin-angiotensin system following open heart surgery
J.Thorac.Cardiovasc.Surg.
74 (1977) 840

113. Thurau, K.
Pathophysiologie des akuten Nierenversagens
In : Intensivtherapie beim akuten Nierenversagen
Hrsgb.: E. Buchborn, O. Heidenreich
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1970, S.1

114. Thurau, K., J. Schnermann
Die Natriumkonzentration an den Macula-densa Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat
Klin.Wschr.
43 (1965) 410

115. Thurau, K., C. Vogt, H. Dahlheim
Renin activity in the juxtaglomerular apparatus of the rat kidney during postischemic acute renal failure
Kidney Int.
10 (1976) 177

116. Weber, P., E. Held, E. Uhlich, J.O.C. Eigler
Reaction constants of renin in juxtaglomerular apparatus and plasma renin activity after renal ischemia and hemorrhage
Kidney Int.
7 (1975) 331

117. Wetzels, E., U. Penz, W. Bircks
Renale Hämodynamik während herzchirurgischer Eingriffe mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation bei Anwendung von Mannit
Zentralblatt für Chirurgie
92 (1967) 2495

118. Yeh, T.J., E.L. Brackney, D.P. Hall, R.G. Ellison — Renal Complications of Open-Heart Surgery: Predisposing Factors, Prevention, and Management
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 47 (1964) 79

119. Zollinger, H.U., M.J. Mihatsch — Die Morphologie des akuten Nierenversagens
Nieren- u. Hochdruckkrankheiten 6 (1977) 82

8. Anhang

Tab.2: Verhalten wesentlicher hämatologischer Parameter
(N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Hb (g/100ml)	Hkt (%)	Hkt in % des Ausgangswertes	Plasma-Hb (mg/100ml)
vor Op.	N	10,4±0,5	28±1	100	3,8± 0,9
	S	10,7±0,6	29±1	100	4,8± 1,6
vor Byp.	N	9,9±0,5	27±1	97± 2	7,1± 1,3
	S	10,4±0,7	28±2	93± 3	9,2± 2,0
1 h "	N	7,2±0,5	19±1	69± 4	10,1± 2,0
	S	6,6±0,6	18±2	61± 4	10,6± 2,3
2 h "	N	7,2±0,5	19±1	69± 4	21,4± 3,1
	S	6,0±0,7	17±2	57± 4	24,4± 5,3
3 h "	N	7,2±0,5	19±1	67± 3	25,3± 3,6
	S	5,5±0,4	15±1	52± 3	46,3±13,9
4 h "	N	7,1±0,5	19±1	67± 3	24,3± 5,4
	S	5,4±0,3	15±1	52± 3	38 ± 4
5 h "	N	6,6±0,4	18±1	63± 3	27,5± 5,5
	S	6,0±0,4	16±1	55± 2	64 ±16
6 h "	N	6,4±0,5	17±1	62± 3	36,3± 4,6
	S	6,0±0,4	16±1	54± 2	66,9±21,5
7 h "	N	7,6±1,4	20±4	74± 5	-
	S	7,0±0,4	19±2	73± 7	-
8 h "	N	6,9±1,3	18±3	68± 7	-
	S	6,5±0,5	17±2	65± 7	-
9 h "	N	6,8±1,2	17±4	64± 9	-
	S	5,6±0,6	14±2	56± 6	-
10h "	N	6,6±1,2	17±4	64± 9	-
	S	5,4±0,4	14±2	56± 6	-
11h "	N	6,5±1,1	17±3	61± 7	-
	S	5,4	14	54	-
12h "	N	6,8±1,4	18±5	62±11	57,7± 5,2
	S	5,4	13	50	91

Tab.3: Verhalten der Plasma-Elektrolyte und -Osmolalität
(N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Natrium (mval/l)	Kalium (mval/l)	Kalzium (mval/l)	Osmolalität (mosm/kg)
vor Op.	N	149±2	3,8±0,2	4,8± 0,1	298± 4
	S	151±2	4,1±0,1	4,8± 0,1	305± 4
vor Byp.	N	150±1	3,5±0,1	4,5± 0,1	296± 3
	S	148±1	3,9±0,2	4,2± 0,1	308± 3
1 h "	N	148±2	3,7±0,5	4,6± 0,3	298± 4
	S	147±5	5,1±0,5	4,2± 0,3	315± 5
2 h "	N	149±2	5,1±0,7	4,8± 0,3	305± 4
	S	151±3	6,1±0,5	4,0± 0,2	315± 5
3 h "	N	151±2	5,9±0,7	4,9± 0,4	311± 7
	S	150±4	6,6±0,7	3,8± 0,2	321± 5
4 h "	N	151±2	5,4±0,6	5,0± 0,4	314± 5
	S	152±2	5,9±0,5	4,4± 0,4	325± 5
5 h "	N	152±4	4,4±0,6	5,0± 0,4	315± 5
	S	155±3	5,4±0,4	3,9± 0,2	332± 7
6 h "	N	153±3	4,8±0,6	5,0± 0,4	319± 4
	S	155±4	5,4±0,7	4,2± 0,3	329± 8
7 h "	N	155±3	6,4±2	5,1± 0,5	318± 4
	S	158±4	8,7±0,9	4,7± 0,3	340±10
8 h "	N	156±3	6,4±2	5,1± 0,5	320± 4
	S	159±3	8,9±0,6	4,9± 0,4	350±10
9 h "	N	157±3	6,4±2	5,0± 0,6	325± 4
	S	160±3	8,0±0,5	5,2± 0,4	330±10
10 h "	N	157±3	7,2±2	5,2± 0,6	325± 4
	S	162±3	9,1±0,5	5,8± 0,5	350±10
11 h "	N	158±3	5,6±1	5,8± 0,5	330± 4
	S	163	8,9	5,8	350
12 h "	N	158±3	5,4±1	5,9± 0,6	330± 4
	S	165	8,9	6,0	350

Tab.4: Verhalten der wichtigsten hämodynamischen Größen des Ganzkörpers
(N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Ganzkörper-Widerstand (dyn x sec x cm^{-5})	$\bar{P}_{AI}$ (mmHg)	Perf. Volumen (ml/min x kg)
vor Op.	N	-	95 ± 8	-
	S	-	94 ± 4	-
vor Byp.	N	-	86 ± 5	-
	S	-	66 ± 6	-
1 h "	N	1078 ± 64	73 ± 5	95 ± 4
	S	1128 ± 139	60 ± 6	93 ± 7
2 h "	N	1148 ± 79	77 ± 4	99 ± 4
	S	1095 ± 106	63 ± 5	95 ± 8
3 h "	N	1253 ± 87	86 ± 3	102 ± 4
	S	1161 ± 147	65 ± 9	96 ± 7
4 h "	N	1177 ± 95	85 ± 4	103 ± 4
	S	1137 ± 88	66 ± 5	94 ± 8
5 h "	N	1258 ± 91	87 ± 3	102 ± 4
	S	1280 ± 100	76 ± 4	96 ± 6
6 h "	N	1236 ± 93	84 ± 4	103 ± 5
	S	1197 ± 111	75 ± 10	95 ± 7
7 h "	N	1137 ± 129	82 ± 4	101 ± 7
	S	1010 ± 100	65 ± 5	100 ± 7
8 h "	N	1210 ± 56	78 ± 2	101 ± 8
	S	1030 ± 82	70 ± 5	100 ± 7
9 h "	N	1283 ± 60	80 ± 2	106 ± 10
	S	1041 ± 66	75 ± 5	90 ± 8
10 h "	N	1350 ± 71	78 ± 8	106 ± 10
	S	880 ± 68	70 ± 5	100 ± 8
11 h "	N	1266 ± 60	80 ± 5	100 ± 6
	S	886	75	100
12 h "	N	1283 ± 62	80 ± 5	100 ± 6
	S	960	75	100

Fortsetzung Tab.4:

		ZVD (mmHg)	Herz-Frequenz (min^{-1})
vor Op.	N	4±0,5	119± 4
	S	3±0,5	125± 5
vor Byp.	N	3±0,5	116± 4
	S	6±2	128± 5
1 h "	N	6±1	122± 3
	S	6±1	131± 4
2 h "	N	6±1	127± 4
	S	6±1	123± 4
3 h "	N	7±1	129± 4
	S	6±1	128± 4
4 h "	N	7±1	129± 3
	S	5±1	119± 6
5 h "	N	7±1	128± 3
	S	6±2	123± 7
6 h "	N	6±1	127± 4
	S	7±2	115± 7
7 h "	N	7±1	135± 8
	S	2±1	115± 8
8 h "	N	5±2	137± 9
	S	2±1	140± 8
9 h "	N	6±3	137±12
	S	7±2	120±10
10 h "	N	7±3	130±10
	S	5±1	120±10
11 h "	N	4±1	110± 8
	S	5	130
12 h "	N	3±1	115±10
	S	3	130

Tab.5: Verhalten von renalem Blutfluß und Gefäßwiderstand
(N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Renaler Gefäßwiderstand (dyn x sec x cm^{-5})	RBF (ml/min x 100g)
vor Op.	N	-	-
	S	-	-
vor Byp.	N	9161±1097	397± 49
	S	13997±1417	200± 50
1 h "	N	8164± 764	319± 31
	S	12807±1530	143± 40
2 h "	N	8447± 462	338± 24
	S	11876±1866	145± 45
3 h "	N	8851± 455	335± 25
	S	13040±1393	154± 49
4 h "	N	8981± 399	300± 29
	S	13160±1909	148± 40
5 h "	N	9850± 527	306± 35
	S	12566±1968	181± 62
6 h "	N	9607± 776	306± 36
	S	12316±2370	200± 72
7 h "	N	8425±1074	314± 47
	S	12403±2320	275± 70
8 h "	N	9328±1528	310± 52
	S	10399± 987	275± 70
9 h "	N	8555±1000	313± 83
	S	10336±1800	270± 76
10 h "	N	8100± 782	335±100
	S	10417±1320	250± 54
11 h "	N	7600± 750	439± 44
	S	9333	300
12 h "	N	7700± 732	439± 44
	S	12521	230

Tab.6: Verhalten der wichtigsten Parameter zum Sauerstoffverbrauch des Ganzkörpers
(N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Arterieller O_2-Gehalt (ml/100 ml)	Zentralvenöser O_2-Gehalt (ml/100 ml)	Ganzkörper $AVDO_2$ (ml/100 ml)	Ganzkörper O_2-Verbrauch (ml/min x kg)
vor Op.	N	13,0±0,8	8,6±0,9	4,4±0,6	-
	S	13,2±1,0	8,3±1,1	4,9±0,4	-
vor Byp.	N	11,8±0,9	7,4±1,0	4,3±0,6	-
	S	12,5±1,1	7,3±1,1	5,6±1,0	-
1 h "	N	9,2±0,8	5,8±0,7	3,3±0,6	3,5±0,6
	S	8,1±0,9	4,6±0,9	3,5±0,4	3,8±0,7
2 h "	N	9,3±0,9	6,0±1,0	3,4±0,2	3,3±0,6
	S	8,2±0,8	5,5±0,9	2,7±0,3	2,7±0,3
3 h "	N	9,2±0,9	5,5±0,8	3,8±0,2	3,7±0,2
	S	8,0±0,7	5,0±0,6	3,1±0,2	3,1±0,2
4 h "	N	8,8±0,8	5,6±0,7	3,4±0,2	3,2±0,2
	S	7,5±0,7	4,7±0,7	2,8±0,2	2,9±0,2
5 h "	N	8,3±0,7	4,9±0,7	3,4±0,2	3,4±0,3
	S	8,2±0,7	5,6±0,6	2,6±0,4	2,6±0,3
6 h "	N	8,2±0,7	5,0±0,7	3,1±0,4	3,2±0,4
	S	8,0±0,6	5,3±0,5	2,7±0,3	2,7±0,2
7 h "	N	10,2±0,6	6,6±2,3	3,6±0,7	3,7±0,9
	S	7,7±0,6	4,4±0,5	3,3±0,3	3,3±0,3
8 h "	N	9,2±1,6	6,1±2,0	3,1±0,4	3,1±0,6
	S	7,8±0,6	3,6±0,4	4,2±0,4	4,2±0,4
9 h "	N	8,9±1,5	5,7±1,0	3,3±0,6	3,2±0,2
	S	7,6±0,7	4,0±0,5	3,6±0,5	3,6±0,4
10 h "	N	8,4±0,9	5,7±1,0	2,7±0,4	3,2±0,1
	S	7,5±0,7	3,9±0,4	2,7±0,4	3,1±0,4
11 h "	N	9,2±1,0	6,0±1,0	3,2±0,3	3,6±0,1
	S	7,5	3,7	3,8	3,5
12 h "	N	8,4±1,0	4,7±1,0	3,7±0,2	3,8±0,1
	S	7,1	3,5	3,9	3,9

Tab.7: Verhalten der wichtigsten Parameter zum Sauerstoffverbrauch der Niere
(N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Nierenvenen O_2- Gehalt (ml/100 ml)	$AVDO_2$- Niere (ml/100 ml)	Nierensauerstoffverbrauch (ml/min x 100 g)
vor Op.	N	-	-	-
	S	-	-	-
vor Byp.	N	7,5±1,3	1,75±0,27	5,6±0,7
	S	9,1±1,2	2,24±0,21	7,4±1,8
1 h "	N	7,8±0,9	1,90±0,16	7,5±1,4
	S	6,4±1,1	1,76±0,52	5,6±0,6
2 h "	N	7,7±1,3	2,10±0,13	8,5±0,7
	S	5,4±1,0	1,84±0,19	5,5±0,7
3 h "	N	7,6±1,0	1,92±0,19	7,8±1,1
	S	5,3±1,0	2,19±0,17	6,7±1,5
4 h "	N	7,5±1,0	1,85±0,13	8,0±1,4
	S	4,9±0,6	1,90±0,46	4,2±0,5
5 h "	N	7,2±1,0	1,61±0,18	8,1±1,8
	S	5,8±0,9	1,85±0,45	4,3±0,6
6 h "	N	6,8±1,0	1,74±0,16	8,3±1,6
	S	5,7±0,6	1,45±0,46	4,2±1,6
7 h "	N	7,8±1,8	1,70±0,17	7,5±2,2
	S	5,4±0,9	1,80±0,40	6,3±1,0
8 h "	N	6,9±1,8	1,53±0,22	6,6±2,0
	S	6,6±1,0	1,80±0,40	4,3±0,6
9 h "	N	6,5±1,0	1,70±0,30	7,5±2,1
	S	6,0±1,0	1,60±0,42	5,1±0,6
10 h "	N	6,2±1,0	1,50±0,30	7,3±2,0
	S	6,1±1,0	1,40±0,40	3,5±0,5
11 h "	N	7,2±1,0	1,50±0,20	7,9±2,0
	S	6,0	1,50	4,5
12 h "	N	6,3±1,0	1,50±0,20	7,9±2,0
	S	5,3	1,80	4,1

Tab. 8: Verhalten des zentralvenösen und Nierenvenen-Laktats (N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Laktat (mmol/l) Zentralvenös	Nierenvene
vor Op.	N	1,8±0,5	-
	S	1,9±0,4	-
vor Byp.	N	2,0±0,3	2,2±0,5
	S	3,6±0,9	5,9±1,0
1 h "	N	3,7±0,3	3,4±0,3
	S	9,6±1,4	9,8±1,3
2 h "	N	3,4±0,4	3,7±0,4
	S	10,5±0,7	11,1±1,2
3 h "	N	5,3±0,5	5,3±0,5
	S	14,0±0,8	14,5±0,2
4 h "	N	5,4±0,7	5,2±0,8
	S	15,4±0,9	14,7±1,1
5 h "	N	5,5±0,7	5,4±0,5
	S	16,3±1,0	15,5±0,5
6 h "	N	5,4±1,0	6,6±0,9
	S	17,3±1,5	16,5±1,6
7 h "	N	4,2±1,3	4,8±0,5
	S	18,5±1,6	16,7±1,0
8 h "	N	5,2±1,7	5,8±1,6
	S	18,2±1,7	16,0±0,8
9 h "	N	5,7±1,6	5,9±1,4
	S	17,2±1,6	12,5±1,2
10 h "	N	6,1±1,7	6,1±1,6
	S	18,4±1,8	13,5±1,2
11 h "	N	6,9±1,6	7,9±1,6
	S	19,2	19,2
12 h "	N	8,3±1,8	8,9±1,6
	S	20,0	19,6

Tab. 9: Verhalten von Urinausscheidung, Kreatinin und Harnstoff (N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Harnstoff (mg/100 ml)	Kreatinin (mg/100 ml)	Urin - Menge (ml/min x 1,73 m^2)
vor Op.	N	23,0±2,3	1,0±0,1	-
	S	19,6±3,1	0,9±0,1	-
vor Byp.	N	22,3±2,6	1,1±0,1	4,6±0,9
	S	22,5±3,4	1,3±0,1	2,3±0,7
1 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
2 h "	N	25,0±2,4	1,2±0,1	5,2±1,2
	S	26,4±3,2	1,8±0,1	1,1±0,3
3 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
4 h "	N	24,6±2,2	1,3±0,1	5,4±1,2
	S	28,9±3,7	2,0±0,1	1,3±0,8
5 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
6 h "	N	25,6±2,5	1,4±0,1	5,9±1,1
	S	30,1±4,9	2,2±0,1	3,3±1,7
7 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
8 h "	N	23,0±5,0	1,4±0,1	9,8±2,8
	S	32,0±5,0	2,2±0,1	3,8±1,4
9 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
10 h "	N	24,5±6,5	1,5±0,2	10,6±2,1
	S	33,0±5,1	1,9±0,1	4,7±1,2
11 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
12 h "	N	24,0±6,0	1,5±0,2	6,0±1,8
	S	35	2,6	2,7

Tab. 10: Verhalten der Urin- Elektrolyte und - Osmolalität
(N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Na/K- Quotient	Natrium (mval/l)	Kalium (mval/l)	Osmolalität (mosmol/kg)
vor Op.	N	1,3±0,5	31±13	44± 9	455±99
	S	1,0±0,5	30± 9	36± 8	297±37
vor Byp.	N	1,1±0,4	42±11	50± 9	337±36
	S	1,2±0,4	28±12	26± 4	214±24
1 h "	N	-	-	-	-
	S	-	-	-	-
2 h "	N	1,8±0,4	80± 8	62±11	328±16
	S	1,0±0,2	50± 9	57± 9	310±13
3 h "	N	-	-	-	-
	S	-	-	-	-
4 h "	N	1,9±0,6	70±10	77±13	377±39
	S	1,7±0,4	69±10	54±11	293±14
5 h "	N	-	-	-	-
	S	-	-	-	-
6 h "	N	1,4±0,4	79±11	87±13	361±28
	S	1,3±0,4	70±18	55±18	284±22
7 h "	N	-	-	-	-
	S	-	-	-	-
8 h "	N	3,1±0,5	146±14	46± 5	388±22
	S	0,4±0,1	64±10	160±10	320±30
9 h "	N	-	-	-	-
	S	-	-	-	-
10 h "	N	3,3±0,1	137± 8	41± 4	400±30
	S	1,1±0,1	110±10	100±10	360±30
11 h "	N	-	-	-	-
	S	-	-	-	-
12 h "	N	1,5±0,2	106±10	70±10	410±20
	S	0,7	84	120	350

Tab. 11: Verhalten von endogener Kreatinin- Clearance, renalem Plasmafluß und Filtrationsfraktion (N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Endogene Kreatinin-Clearance (ml/min x 1,73 m^2)	RPF (ml/min x 1,73 m^2)	Filtrationsfraktion (%)
vor Op.	N	-	-	-
	S	-	-	-
vor Byp.	N	106±15	726± 82	17±3
	S	69±19	465±152	8±3
1 h "	N	-	745± 67	-
	S	-	467± 41	-
2 h "	N	77±11	737± 54	10±1
	S	18± 5	357±160	5±2
3 h "	N	-	753± 67	-
	S	-	437±109	-
4 h "	N	72±16	641± 55	10±1
	S	19± 6	441± 74	5±1
5 h "	N	-	689± 83	-
	S	-	550±116	-
6 h "	N	73±15	671± 73	9±1
	S	16± 5	520±171	8±5
7 h "	N	-	685± 78	-
	S	-	612±130	-
8 h "	N	85±27	685± 81	12±1
	S	17± 4	627±120	8±5
9 h "	N	-	743±172	-
	S	-	657±111	-
10 h "	N	81±32	793±222	10±1
	S	15± 4	513±100	6±2
11 h "	N	-	1031±200	-
	S	-	648	-
12 h "	N	83±30	1050±209	8±1
	S	20	485	4

Tab. 12: Verhalten der Osmolaren- und freien Wasser-Clearance
(N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Osmol. Clearance (ml/min x 1,73 m^2)	Freie Wasser-Clearance (ml/min x 1,73 m^2)
vor Op.	N	-	-
	S	-	-
vor Byp.	N	5,2±1,1	- 0,57±0,33
	S	2,1±0,9	+ 0,11±0,20
1 h "	N	-	-
	S	-	-
2 h "	N	5,2±1,1	- 0,18±0,15
	S	1,1±0,4	- 0,02±0,05
3 h "	N	-	-
	S	-	-
4 h "	N	6,0±1,3	- 0,62±0,36
	S	1,1±0,6	+ 0,22±0,16
5 h "	N	-	-
	S	-	-
6 h "	N	7,0±1,2	- 0,56±0,53
	S	3,2±1,8	+ 0,61±0,44
7 h "	N	-	-
	S	-	-
8 h "	N	11,1±5,7	- 1,32±0,25
	S	3,2±1,2	+ 0,54±0,44
9 h "	N	-	-
	S	-	-
10 h "	N	12,4±1,6	- 1,79±0,47
	S	4,9±1,8	+ 0,13±0,08
11 h "	N	-	-
	S	-	-
12 h "	N	7,3±1,5	- 1,24±0,3
	S	2,5	+ 0,22

Tab. 13: Verhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (N = Normal-Versuche; S = Schock-Versuche; $\bar{x} \pm$ SEM)

		Renin (ng/ml x h)	Angiotensin II (pg/ml)	Aldosteron (pg/ml)
vor Op.	N	1,04±0,32	16,3± 3,2	159±25
	S	0,85±0,16	16,7± 3,0	155±22
vor Byp.	N	3,17±0,69	27,2±10,5	202±13
	S	4,80±1,29	150,8±38,8	296±60
1 h "	N	4,20±1,00	46,0±16,1	-
	S	6,30±2,05	150,1±31,9	-
2 h "	N	4,90±0,45	33,4± 2,8	-
	S	6,97±1,72	133,0±51,8	-
3 h "	N	-	-	209±26
	S	-	-	328±32
4 h "	N	3,40±0,43	27,6± 6,4	-
	S	4,42±1,04	114,1±43,7	-
5 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
6 h "	N	1,60±0,37	33,8± 9,8	228±42
	S	3,81±0,97	89,4±18,2	507±64
7 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
8 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
9 h "	N	1,20±1,05	14,3± 9,1	238±82
	S	2,9	40,1	581±100
10 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
11 h "	N	-	-	-
	S	-	-	-
12 h "	N	1,92±1,48	17,9± 5,6	307±120
	S	3,90	36,6	736

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. W. Bircks,
für die Beratung und Unterstützung
bei der Erstellung der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. med. G. Arnold,
in dessen Institut die Experimente erfolgten,
für die vielfältigen Anregungen und Ratschläge
bei der praktischen Durchführung der Versuche
und der Zusammenstellung der Arbeit,

Herrn Prof. Dr. med. F. Huth,
für die kontrollierende Begutachtung
der lichtmikroskopischen Befunde,

den Herren Prof. Dr. med. E. Schnurr
und Dr. med. H. Küppers
für die Mithilfe bei der Untersuchung des
Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems,

den Damen Holtermann, Rummel, Tiefenthal
sowie den Herren Güttler, Teschner und Vesper
für ihre technische und praktische Hilfe,

der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SFB 30, Kardiologie)
für die finanzielle Unterstützung.

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen